

Priprava i odvajanje enantiomera 2-kinolinonskih epoksida uz regioselektivno otvaranje prstena

Sinković, Paola

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:389903>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Paola Sinković

**PRIPRAVA I ODVAJANJE ENANTIOMERA
2-KINOLINONSKIH EPOKSIDA UZ
REGIOSELEKTIVNO OTVARANJE
PRSTENA**

Diplomski rad

predložen Kemijском odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog zvanja
magistre kemije

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u *Laboratoriju za kiralne tehnologije*, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju, Instituta Ruđer Bošković pod mentorstvom dr. sc. Marina Roje, v. znan. sur. i neposrednim voditeljstvom Anđele Buljan, mag. chem.. Nastavnik imenovan od strane Kemijskog odsjeka je prof. dr. sc. Ines Primožič.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta *Bioprospecting Jadranskog mora* (KK.01.1.01.0002), Znanstveni centar izvrsnosti za Bioprospecting mora – BioProCro, voditeljica projekta: dr. sc. Rozelindra Čož-Rakovac.

Zahvale

Srdačno se zahvaljujem mentoru dr. sc. Marinu Roje na ukazanoj prilici i mogućnosti izrade ovog rada. Hvala na razumijevanju, povjerenju i susretljivosti.

Jedno veliko hvala neposrednoj mentorici diplomskog rada Anđeli Buljan, mag. chem. na velikoj pomoći tijekom izrade rada. Hvala na svim savjetima, komentarima i idejama, a ponajviše hvala na nesebičnom dijeljenju znanja. Hvala ti, puno sam naučila!

Zahvaljujem se također prof. dr. sc. Ines Primožič na pomoći pri odabiru mentora te ugodnoj suradnji. Hvala na uputama prilikom izrade i prijave rada te na svim komentarima.

Zahvaljujem se svim profesorima i profesoricama koji su bili dio mog studija, kao i onima prije tijekom srednjoškolskog obrazovanja. Hvala vam na pruženom znanju i usmjerenju jer bez toga ne bih danas bila ovdje.

Zahvaljujem se svim kolegama i kolegicama iz Laboratorija za stereoselektivnu katalizu i biokatalizu instituta Ruđer Bošković, kao i kolegicama iz Laboratorija za kiralnu tehnologiju. Hvala na ugodnoj i opuštenoj radnoj atmosferi tijekom izrade eksperimentalnog dijela diplomskog rada. Hvala R enantiomeru što je nesebično dijelio prostor u digestoru.

Zahvaljujem se također svim kolegama i kolegicama s fakulteta jer bez njih ova avantura ne bi bila potpuna. Hvala grupi FeMo na svim zajedničkim učenjima, druženjima te dijeljenju najtežih, ali i najljepših trenutaka tijekom studija. Posebno hvala mojoj kolegici i prijateljici Antoniji Ožegović na potpunom povjerenju i pruženoj pomoći kada je bila najpotrebnija. Hvala na svim druženjima, kavama, razgovorima i podršci te vjeri da ja to mogu.

Voljela bih se zahvaliti svim kolegama i prijateljima van studija što su bili uz mene i podržavali me kada god je bilo potrebno. Hvala i onima koji su sumnjali jer ni bez njih ova priča ne bi bila potpuna. Posebno hvala grupi prijatelja Alias, koja me godinama učila i usmjeravala prema cilju, iako je put ponekada bio trnovit. Aliase, hvala ti što si posumnjao!

Zahvaljujem se svojim roditeljima, koji su omogućili moje studiranje te me tijekom studija poticali i podupirali na načine koje su mogli. Hvala na razumijevanju, ljubavi i pruženoj pomoći. Hvala mojim sestrama, Petri i Moniki, što su me uvijek poticale i ohrabrivale prema cilju i željama koje sam oduvijek imala. Sada sam ih ostvarila!

I za kraj, voljela bih se zahvaliti i sebi na tome što nisam odustala i što sam samu sebe uvijek gurala naprijed, iako je ponekada bilo iznimno teško.

Još jednom, najljepše hvala svima!!!

Sadržaj

SAŽETAK	XI
ABSTRACT	XIII
§ 1. UVOD	1
1.1. Predmet istraživanja	2
§ 2. LITERATURNI PREGLED	4
2.1. Osnove kemije epoksida	4
2.2. Biološka aktivnost epoksida	4
2.3. Sinteza epoksida	6
2.3.1. Oksidacija alkena (A)	7
2.3.2. Enzimska oksidacija (B).....	12
2.3.3. Darzensova reakcija (C).....	13
2.3.4. Adicija sumpornih ilida na C=O vezu (D).....	13
2.4. Reakcije otvaranja epoksidnog prstena	15
2.4.1. Azidoliza epoksida.....	18
2.5. Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti	21
2.5.1. Odvajanje enantiomera primjenom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti.	24
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	27
3.1. Materijali i metode	27
3.2. Priprava polaznih spojeva	29
3.2.1. Priprava <i>N</i> -benzilnilina (1).....	29
3.2.2. Priprava <i>N</i> -benzilacetoacetanilida (2)	30
3.2.3. Priprava <i>1</i> -benzil-4-metilkinolin-2(<i>1H</i>)-ona (3).....	30
3.2.4. Priprava <i>1</i> -benzil-kinolin-2(<i>1H</i>)-4-karbaldehida (4).....	31
3.2.5. Priprava <i>1</i> -metil-kinolin-2(<i>1H</i>)-4-karbaldehida (5).....	32
3.2.6. Priprava benzil(dimetil)sulfonijevog perklorata (6).....	32
3.3. Priprava epoksida	33
3.3.1. Priprava (\pm) 4-(3-benziloksiran-2-il)kinolin-2(<i>1H</i>)-ona (7).....	34
3.3.2. Priprava (\pm) 1-metil-4-(3-benziloksiran-2-il)kinolin-2(<i>1H</i>)-ona (8)	35
3.3.3. Priprava (\pm) 1-benzil-4-(3-benziloksiran-2-il)kinolin-2(<i>1H</i>)-ona (9).....	36
3.3.4. Priprava (\pm) 1-metil-4-(3,3-dimetiloksiran-2-il)kinolin-2(<i>1H</i>)-ona (10).....	37
3.3.5. Priprava (\pm) 1-benzil-(3,3-dimetiloksiran-2-il)kinolin-2(<i>1H</i>)-ona (11)	38

3.4. Priprava azidoalkohola.....	39
3.4.1. Priprava 4-(1-azido-2-benzil-2-hidroksi)kinolin-2(1H)-ona (7a-7b).....	39
3.4.2. Priprava 4-(1-azido-2-benzil-2-hidroksi)-1-(metilkinolin-2(1H))-ona (8a-8b).....	40
3.4.3. Priprava 4-(1-azido-2-benzil-2-hidroksi)-1-(benzilkinolin-2(1H))-ona (9a-9b).....	41
3.4.4. Priprava 4-(1-azido-2-hidroksi-2-metilpropil)-1-(metilkinolin-2(1H))-ona (10a-10b).....	42
3.4.5. Priprava 4-(1-azido-2-hidroksi-2-metilpropil)-1-(benzilkinolin-2(1H))-ona (11a-11b).....	42
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	44
4.1. Priprava polaznih materijala.....	45
4.2. Priprava 2-kinolinonskih epoksida.....	49
4.3. Regioselektivno otvaranje prstena 2-kinolinonskih epoksida.....	52
4.4. Odvajanje enantiomera 2-kinolinonskih epoksida.....	58
§ 5. ZAKLJUČAK	71
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	74
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	77
§ 8. DODATAK.....	XV
Dodatak 1: NMR spektri	xv
Dodatak 2: IR spektri.....	xx
§ 9. ŽIVOTOPIS	XXIII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

PRIPRAVA I ODVAJANJE ENANTIOMERA 2-KINOLINONSKIH EPOKSIDA UZ REGIOSELEKTIVNO OTVARANJE PRSTENA

Paola Sinković

U sklopu diplomskog rada pripravljeno je pet derivata 2-kinolinonskih epoksida. Tri disupstituirana epoksida dobivena su reakcijom akiralne benzilsulfonijeve soli i odgovarajućeg aldehida u prisustvu baze, kao smjese *cis* i *trans* izomera u dobrom iskorištenju. Ispitan je utjecaj baze i temperature na iskorištenje i diastereoselektivnost reakcije te je uočeno da baza nema bitan utjecaj na diastereoselektivnost epoksidacije. U svim slučajevima prevladava *trans* izomer. Reakcijom izopropil(difenil)sulfonijeve soli i odgovarajućeg aldehida u prisustvu *tert*-butillitija, pripravljena su dva trisupstituirana epoksida. Na pripravljenoj seriji epoksida ispitani su uvjeti regioselektivnog otvaranja prstena korištenjem azidnih nukleofila. Uočeno je da se najbolja konverzija postiže pri povišenim temperaturama u polarnom sustavu otapala te da regioselektivnost reakcije ovisi o broju supstituenata na epoksidnom prstenu. U drugom dijelu istraživanja ispitani su uvjeti odjeljivanja enantiomera epoksida na polisaharidnim kiralnim nepokretnim fazama primjenom visokodjelotvorne tekućinske kromatografije. Najboljim izborom za odjeljivanje enantiomera pokazala se *Chiralpak AD* nepokretna faza s *tris*-(3,5-dimetilfenilkarbammat) amilozom kao kiralnim selektorom.

(81 stranica, 15 slika, 25 shema, 6 tablica, 91 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: azidoliza, epoksidi, 2-kinolinoni, kiralna nepokretna faza, regioselektivnost

Mentor: dr. sc. Marin Roje, v. znan. sur.

Neposredni voditelj: Anđela Buljan, mag. chem.

Nastavnik (imenovan od strane Kemijskog odsjeka): prof. dr. sc. Ines Primožič

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Ines Primožič
 2. prof. dr. sc. Nives Galić
 3. izv. prof. dr. sc. Marijana Đaković
- Zamjena: doc. dr. sc. Željka Car

Datum diplomskog ispita: 30. rujna 2021.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

SYNTHESIS AND ENANTIOSEPARATION OF 2-QUINOLINONE EPOXIDES WITH REGIOSELECTIVE RING OPENING

Paola Sinković

In this thesis, five derivatives of 2-quinolinone epoxides were prepared. Three disubstituted epoxides were obtained by reaction between an achiral benzylium salt and the corresponding aldehyde in the presence of a base, as a mixture of *cis/trans* isomers in good yield. The effect of base and temperature on the yield and diastereoselectivity of the reaction was investigated. It was observed that base had no significant effect on the diastereoselectivity of epoxidation. In all cases, the *trans* isomer predominates. Two trisubstituted epoxides were prepared by reaction between isopropyl(diphenyl)sulfonium salt and the corresponding aldehyde in the presence of *tert*-butyl-lithium. Conditions for regioselective ring-opening were tested on prepared series of compounds using an azide reagents. It was observed that the best conversion was achieved at higher temperatures in the polar solvent system. The regioselectivity of reaction depends on the number of substituents. In the second part of research, the conditions for the enantioseparation of epoxides on polysaccharide chiral stationary phases were investigated using high performance liquid chromatography. *Chiralpak AD* stationary phase with chiral selector *tris*-(3,5-dimethylphenylcarbamate) amylose proved to be the best choice.

(81 pages, 15 figures, 25 scheme, 6 tables, 91 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: azidolysis, chiral stationary phases, epoxides, 2-quinolinone, regioselectivity

Mentor: Dr. Marin Roje, Senior Research Associate

Assistant mentor: Anđela Buljan, mag. chem

Supervisor (appointed by the Department of Chemistry): Dr. Ines Primožič, professor

Reviewers:

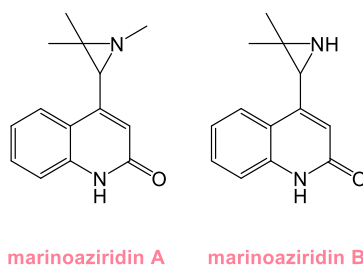
1. Dr. Ines Primožič, professor
 2. Dr. Nives Galić, professor
 3. Dr. Marijana Đaković, Professor
- Substitute: Dr. Željka Car

Date of exam: September 30, 2021

§ 1. UVOD

Kemija, znanost o materiji, posljednjih nekoliko desetljeća usmjerena je na istraživanja koja omogućavaju potpunu replikaciju prirodnog spoja u laboratoriju te primjenu razvijenih sintetskih metoda u daljnjim istraživanjima i/ili industriji.¹ Totalna sinteza podvrsta je organske sinteze koja podrazumijeva kemijsku sintezu ciljne molekule (CM) iz relativno jednostavnih i jeftinih početnih reagensa dostupnih u laboratoriju.² Struktura ciljne molekule najčešće je složena struktura prirodnog spoja, koji nakon provedene sinteze svoju primjenu pronalazi u područjima znanosti, tehnologije i/ili svakodnevnog života poput lijekova, boja, kozmetike i slično.^{1,2} Upravo iz tog razloga totalnu sintezu možemo smatrati jednim od trenutno najuzbudljivijih i najdinamičnijih područja istraživanja.³ Sinteza prirodnih spojeva ne rijetko se može provesti na više načina, ovisno o retro-sintetskom aspektu.² Retrosinteza je misaoni proces u kojem se neka ciljna molekula razdvaja na jednostavnije strukture, sintone, koji se zatim odabirom dobrih uvjeta i/ili varijacijom istih, spajaju u željenu (ciljnu) molekulu.²

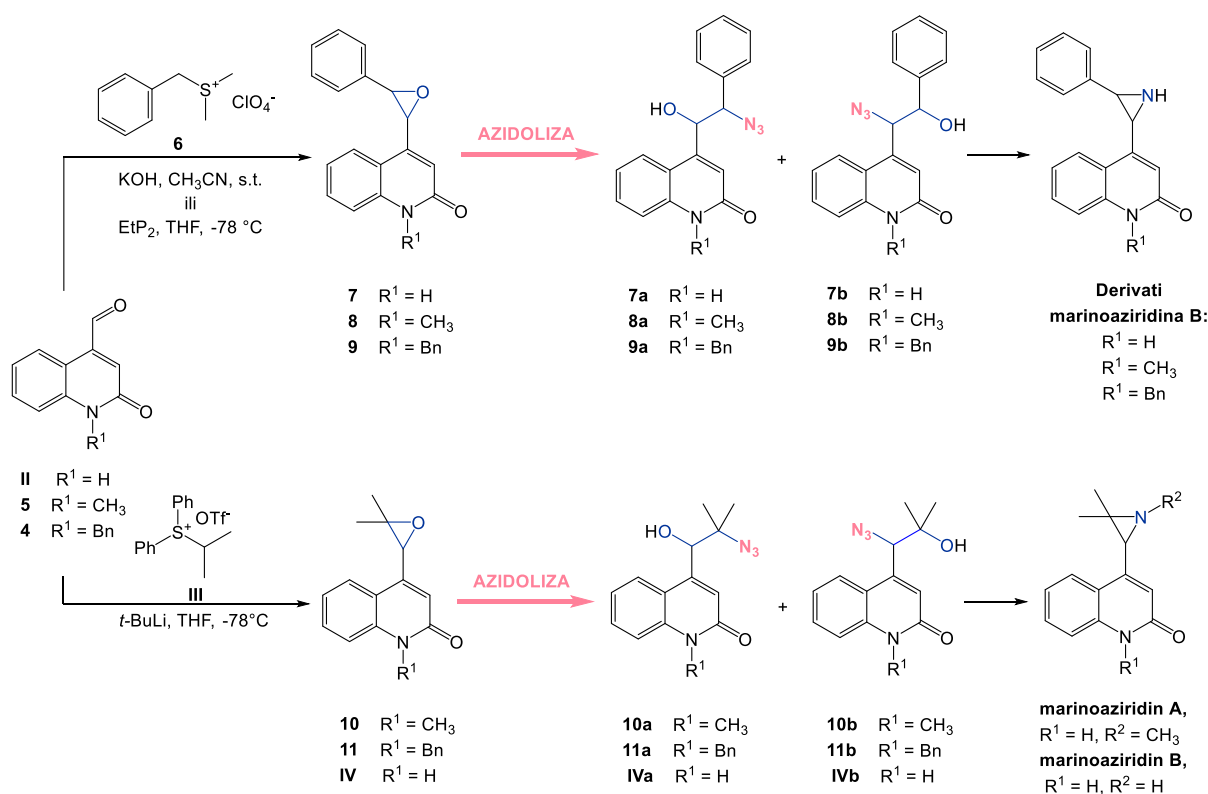
U *Laboratoriju za kiralne tehnologije Instituta Ruđer Bošković* razrađena je retrosinteza potencijalno bioaktivnih molekula marinoaziridina (slika 1) te je predloženo nekoliko načina sinteze. O marinoaziridinima za sada znamo da su kiralni alkaloidi izolirani iz Gram-negativnih bakterija reda *Cytophagales*, koji su sastavljeni od dva heterociklička prstena, od čega je jedan kinolinonski, a drugi aziridinski.⁴ Totalna sinteza ovog spoja još uvijek nije poznata, a predložena sinteza uključuje pripravu epoksida kao sintetskog intermedijera.⁴



Slika 1. Strukturne formule izoliranih prirodnih spojeva, marinoaziridina A i B.

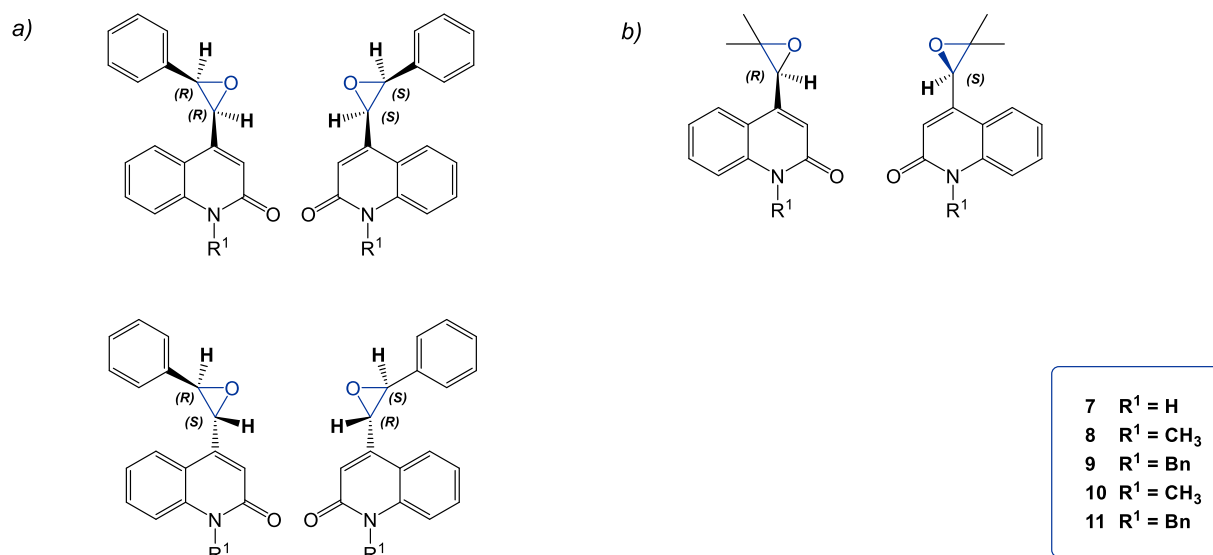
1.1. Predmet istraživanja

Kinolinonski prsten ciljne molekule posjeduje amidnu vezu, koja utječe na topljivost cjelokupnog spoja. Uvođenjem „zaštitnih“ skupina na dušik u amidnoj, vezi dobivaju se strukturno izmijenjene molekule, koje pokazuju puno bolju topljivost u većini organskih otapala. Potaknuti navedenom te činjenicom kako su epoksidi važni građevni blokovi i sintetski međuprodukti mnogobrojnih prirodnih spojeva, predložena je priprava epoksidnih molekula na kojima je potrebno provesti studiju s ciljem optimiziranja jednog od koraka totalne sinteze opisanih prirodnih spojeva. Shemom 1 prikazan je sintetski put pripreme molekula marinoaziridina i njihovih derivata putem epoksidnih struktura, koje podliježu reakciji azidolize. Otvaranjem epoksidnog prstena nastaje smjesa izomera zanimljivih struktura s azidnom funkcionalnom skupinom u β položaju prema kisiku. Tako dobiveni 1,2-azidoalkoholi pokazuju različitu aktivnost u daljnjim koracima totalne sinteze pa je glavni fokus ovog rada razvoj sintetske metode za regioselektivnim otvaranjem 2-kinolinonskih epoksida **7-11**.



Shema 1. Sintetski put pripreve Marinoaziridina i njihovih derivata korištenjem epoksida kao sintetskog međuprodukta.

U drugom dijelu ovog diplomskog rada ispitani su uvjeti odvajanja enantiomera novosintetiziranih višesupstituiranih epoksidnih molekula **7-11** (slika 2). Istraživanje je provedeno na polisaharidnim kiralnim nepokretnim fazama utemeljenim na derivatima amiloze i celuloze primjenom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti. Ispitivanjem niza kromatografskih kiralnih nepokretnih faza određeni su procesni parametri s kojima se postigne odjeljivanje gotovo svih enantiomera 2-kinolinonskih epoksida. Matematičkim proračunom određeni su važni kromatografski parametri: faktor zadržavanja enantiomera k_1 i k_2 , separacijski faktor α , broj teorijskih tavana N te na koncu učinkovitost samog odjeljivanja, odnosno razlučivanje enantiomera R_s .

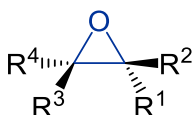


Slika 2. Enantiomerni parovi: a) cis (gore) i trans (dolje) izomera disupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida, b) trisupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Osnove kemije epoksida

Epoksidi, poznati još kao i oksirani, tročlani su heterociklički spojevi, koje u organskoj kemiji svrstavamo u skupinu etera, točnije cikličkih etera (slika 3).⁵ Najjednostavniji epoksid, etilen oksid (epoksietan, C_2H_4O , $M_r = 44,05$), bezbojan je i zapaljiv plin, tališta $-111\text{ }^\circ\text{C}$ i vrelišta $13,5\text{ }^\circ\text{C}$.⁶



Slika 3. Općenita strukturalna formula epoksida.

Općenito, fizikalna svojstva epoksida malih molekulskih masa odgovaraju svojstvima ranije spomenutog epoksietana. Većinom su bezbojni, lakozapaljivi plinovi, niskih temperatura vrenja te često ugodnog mirisa.⁷ Epoksidi većih molekulskih masa, pri sobnoj temperaturi su krutine s relativno visokim temperaturama vrenja.⁷ Obzirom na izraženu polarnost uzrokovanu kisikovim atomom, danas se epoksidi smatraju vrlo reaktivnim spojevima te vrijednim sintetskim intermedijerima. Osim kisikova atoma, na reaktivnost utječe i rigidnost strukture.⁷ Tročlani prsten zbog velike kutne napetosti (kutovi $\sim 60^\circ$) posjeduje tendenciju prema pucanju veze što dovodi do otvaranja prstena.⁷ Zbog svega navedenog, kemijom epoksida dominiraju reakcije otvaranja prstena te cikloadicijske reakcije s dipolarofilima.⁸⁻¹⁰

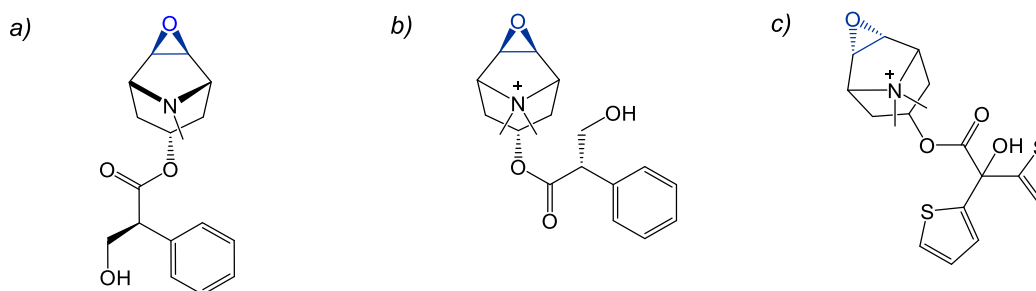
2.2. Biološka aktivnost epoksida

Ključnu ulogu u području medicine i medicinske biokemije zauzela je kemija heterocikličkih spojeva. Naime, oni su jedni od najvažnijih građevnih blokova velikog broja makromolekula (enzima, vitamina), pa ne čudi činjenica da su često sastavni dio lijeka.¹¹ Heterociklički spojevi do sada su pokazali razne biološke aktivnosti te su samim time postali važan predmet istraživanja diljem svijeta.¹¹ Prema nedavno provedenom istraživanju Američkih znanstvenika,

heterociklički spojevi koji sadrže dušik najzastupljenije su strukture u međunarodno odobrenim lijekovima od strane Američke agencije za lijekove i hranu, no odmah iza njih slijede heterocikličke strukture sa kisikovim atomom.^{12,13} Premda su epoksidi najmanji heterociklički spojevi sa kisikom, njihova uloga u razvoju lijekova te primjenu u medicini ne smije biti zanemarena. Strukture epoksida pojavljuju se u mnogobrojnim lijekovima, a ono što predstavlja dodatan interes organskim kemičarima jest činjenica da biološku aktivnost pokazuju gotovo isključivo disupstituirani i trisupstituirani epoksidi.^{3,13} Disupstituirani epoksidi prisutni u lijekovima, mogu se podijeliti prema strukturalnoj konfiguraciji u tri kategorije:¹³

- 1,2-*cis*-disupstituirani (*Scopolamine*, *Methylscopolamine*, *Tiotropium bromide*, *Cerulenin*, *Fosfomicin*)
- 1,2-*trans*-disupstituirani (*Natamycin*, *Mupirocin*)
- 1,1-disupstituirani epoksidi (*Carfilzomib*, *Troleandomycin*).

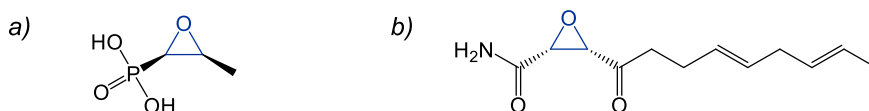
Scopolamine, *Methylscopolamine* i *Tiotropium*, prikazani na slici 4, poznati su antikolinergici, koji se koriste za liječenje raznih neprirodnih stanja, poput mučnine, povraćanja, astme, sindroma iritabilnog crijeva, grčenja mišića i drugih stanja koja uključuju prisilno kretanje mišića.^{14,15}



Slika 4. Strukturne formule antikolinergika: a) *Scopolamine*, b) *Methylscopolamine*, c) *Tiotropium*.

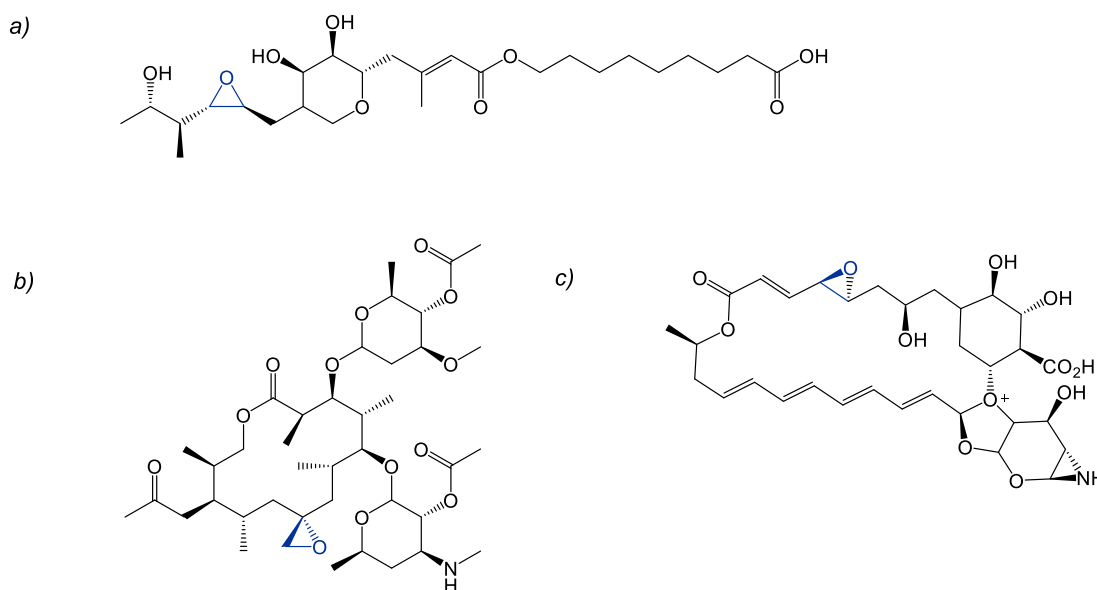
Fosfomicin, izoliran iz *Streptomyces fradiae* (Gram-pozitivnih bakterija), jedan je od strukturalno najzanimljivijih prirodnih antibiotika (slika 5a).¹⁶ Iako ga karakterizira jednostavna struktura, iznimno je moćan u borbi protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija koje uzrokuju bolna stanja organizma, kao npr. disuriju.¹⁶ U borbi protiv gljivičnih infekcija svoju primjenu pronašao je *Cerulenin*, prvi prirodni antibiotik, koji inhibira sintezu lipida (slika 5b).

Do inhibicije dolazi zbog nastanka kovalentnog adukta između oksiranskog prstena i cistenskih aminoskupina na sintazi masnih kiselina.¹⁷



Slika 5. Strukturne formule biološki aktivnih spojeva: a) Fosfomicin, b) Cerulenin.

Mupirocin i *Troleandomycin* su antibiotici čija se biološka moć i dalje ispituje (slika 6a i 6b). Ukoliko se pokaže pozitivnim, *Troleandomycin* bi mogao biti alternativa steroidima u liječenju astme, a *Mupirocin* jako oružje u borbi protiv Gram-pozitivnih bakterija iz porodice *Streptococcaceae*.¹⁸ Na slici 6c prikazana je struktura *Natamycina*, poznatog antimikotika dostupnog kao kapi za oči u liječenju gljivičnih infekcija u području oka.¹⁹

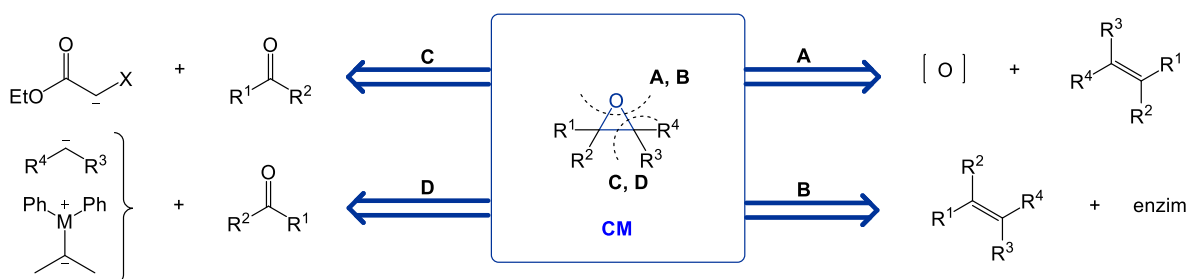


Slika 6. Strukturne formule biološki aktivnih spojeva: a) Mupirocin, b) Troleandomycin, c) Natamycin.

2.3. Sinteza epoksida

Krute i napete cikličke strukture većinom su glavno obilježje reaktivnih spojeva. Epoksidne molekule opisane su kao tročlani heterociklički spojevi s tendencijom prema otvaranju prstena, odnosno pucanju C-O veze/a. Zbog navedenog ova klasa spojeva postala je vrlo interesantno

područje istraživanja. Spoznaja o prisutnosti epoksida u mnogobrojnim prirodnim spojevima stavila je fokus na istraživanja primjene tročlanih prstena kao međuproducta sinteze biološki aktivnih spojeva.^{20,21} Drugim riječima, epoksidi su postali privlačni sintetski međuproducti te se pojavila potreba za razvojem različitih sintetskih metoda njihove pripreve.^{22,23} Jedna od najčešće korištenih metoda opisana je reakcijom oksidacije dvostruke veze alkena **A**, stoga ne čudi činjenica da se danas najveća pažnja pridaje enzimskoj oksidaciji **B**. Premda su alkeni najčešće korišteni polazni spojevi, uspješna epoksidacija postiže se Darzensovom reakcijom **C**, kao i adicijom sumpornih ilida na C=O vezu **D**. Na shemi 2 prikazana su četiri temeljna retrosintetska puta gdje je ciljna molekula (CM) opisana epoksidnom strukturom.

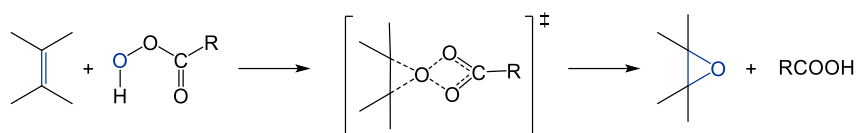


Shema 2. Retrosintetski pristup dobivanja epoksidnih molekula: **A** oksidacija alkena, **B** enzimsko oksidacija, **C** Darzensova reakcija, **D** adicija ilida na C=O vezu.

2.3.1. Oksidacija alkena (A)

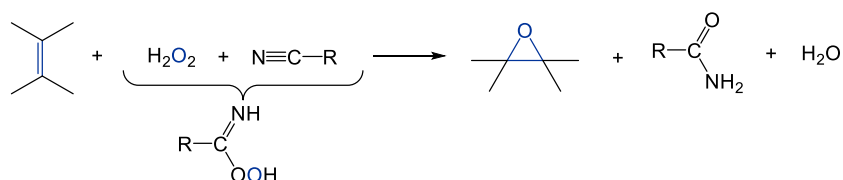
- Upotreba peroksikiselina ili iminoperkiselina

Epoksidi se mogu prirediti na najjednostavniji način adicijom molekuskog kisika ili derivata kisika na alkene.⁷ Najbolji primjer je jednostavna, često korištena Prilezhaevova reakcija alkena i peroksikiselina.⁷ Mehanizam reakcije, koji uključuje nastanak bicikličkog prijelaznog stanja, predložio je P. D. Bartlett (shema 3).²⁴ Potrebne peroksikiseline mogu se prirediti na dva načina; *in situ* metodom ili prethodnim generiranjem peroksikiseline.⁹ *In situ* metoda, komercijalno je poznati postupak epoksidacije dugolančanih alkena (biljnih ulja), koji zahtjeva otapanje alkena u karboskilnoj kiselini te potom dodavanje vodikovog peroksida.²⁵ U oba slučaja, dodavanje kiseline u reakcijsku smjesu mora biti postepeno i u manjim obrocima.



Shema 3. Mehanizam Prilezhaevove reakcije alkena i peroksikiselina.

Modificirana Prilezhaevova reakcija, kao oksidacijsko sredstvo umjesto peroksikiselina, koristi iminoperoksikiseline.²⁶ Mehanizam takve reakcije uključuje nastanak iminoperoksikiselina iz jednostavnog polaznog reagensa, vodikova peroksida, u prisustvu nitrila (shema 4).²⁷ Kao izvor nitrila najčešće se koriste otapala poput acetonitrila ili benzil nitrila.²⁶ Prednost korištenja iminoperoksikiselina jest iznimno visoka enantiomerna čistoća dobivenog produkta.²⁶



Shema 4. Sintetski put pripreme epoksida upotrebom iminoperoksikiselina.

U kontekstu iskorištenja i selektivnosti, Prilezhaev-ova reakcija nalazi se vrlo visoko za razliku od ostalih reakcija koje koriste mehanizam adicije kisika na dvostruku vezu. Mehanizam epoksidacije molekularnim kisikom uključuje nastanak „lanaca“ radikala pa je zapravo oksidacijsko sredstvo međuprodukt, hidroperoksid.⁷ Izravna oksidacija alkena kisikom može se provesti u prisutnosti ili odsutnosti metalnih katalizatora.⁷ Elementi poput Mo, V, W, Cr, i Ti iznimno su selektivni, no često nisu dovoljno aktivirani. S druge strane, elementi poput: Co, Ni, Mn, Cu, Ir, Rh, Pt i Ru vrlo su reaktivni, ali neselektivni katalizatori, što je ujedno nedostatak njihove upotrebe.²⁸

- *Upotreba oksaziridina i kiralnih soli oksaziridina*

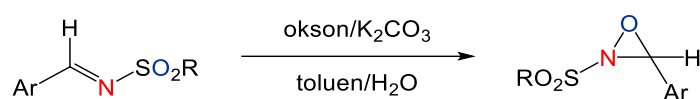
Oksaziridini su elektrofilni heterociklički spojevi, koji u tročlanom prstenu osim atoma kisika sadrže i atom dušika (slika 7a).²⁹ Zbog rigidne strukture i slabe veze između dušika i kisika, oksaziridini posjeduju neuobičajeno visoku reaktivnost koja je zaslužna za prijenos kisika i dušika na širok spektar nukleofila, uključujući organometalne spojeve, enolate, alkene, arene, tiole, tioetere i selenide.^{30,31} Mjesto nukleofilnog napada na heterociklički prsten oksaziridina,

određen je elektronskom prirodom same molekule i veličinom supstituenta na dušikovom atomu. Uvođenjem elektron-odvlačećih skupina povećava se sposobnost napuštanja dušikova atoma i olakšava prijenos kisikova atoma.²⁹ Štoviše, uvođenjem pozitivnog naboja na dušikov atom postiže se značajno povećanje sposobnosti prijenosa kisika. Povedeni time, Lusinchi i suradnici proučavali su mehanizam djelovanja oksaaziridnijevih spojeva s pozitivnim nabojem na dušikovu atomu te su 1976. godine „otkrili“ još jedan važan reagens za oksidaciju alkena (slika 7b), oksaaziridinijevu sol.²⁹ Izvanredna oksidacijska moć ovog reagensa izvedena je iz elektrofilnog karaktera kisikova atoma, a reakcija nastajanja ove soli opisana je oksidacijom odgovarajuće soli imina u prisustvu peroctene kiseline ili monoperoksisulfata.³²



Slika 7. Strukturne formule važnih oksidansa: a) oksaaziridin, b) oksaaziridinijeva sol.

Reakcijama epoksidacije alkena oksiaziridinima često kompetira reduktivna aminacija pa se uvođenjem strukturno velikih supstituenata na dušikov atom, smanjuje mogućnost nastanka produkta aminacije.³³ *N*-sulfoniloksaaziridin, tzv. Davisov reagens, jedan je od najčešće korištenih oksaaziridina, a naziv je dobio prema znanstveniku koji ga je uveo u kemijsku sintezu davne 1977. godine.³³ Reakcija pripreme Davisovog reagensa opisana je Baeyer-Villigerovom oksidacijom *N*-sulfonil imina u prisustvu oksona (shema 5).³³

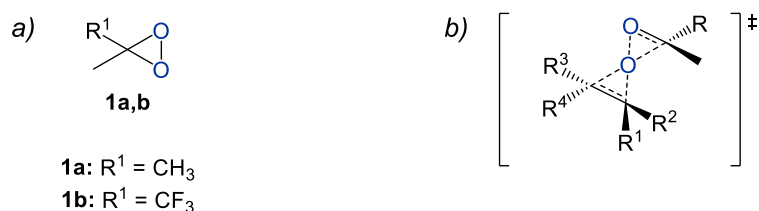


Shema 5. Sintetski put pripreme Davisovog reagensa.

- *Upotreba dioksirana*

Jedna od najatraktivnijih metoda za učinkovitu sintezu jednostavnih i/ili složenijih molekula epoksida oksidacijom dvostruke veze, podrazumijeva upotrebu dioksirana kao oksidacijskog sredstva. Dioksirani predstavljaju klasu visoko napregnutih cikličkih peroksida, u kojoj dva atoma kisika i jedan atom ugljika tvore tročlani prsten (slika 8a).³⁴ Zbog iznimne katalitičke moći smatraju se jednim od najvažnijih alata u organskoj kemiji, s brojnim primjenama u

komercijalno važnim procesima prijenosa kisika. Najkorisnija sintetska metoda za pripravu dioksirana opisana je reakcijom između kalijevo peroksimonosulfata (komercijalno dostupnog reagensa) i odgovarajućeg ketona u neutralnim uvjetima, odnosno pri pH 7,5-8,0.³⁴



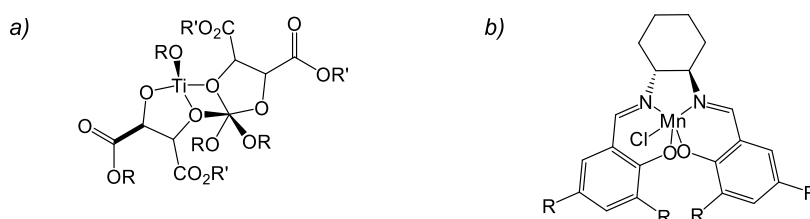
Slika 8. Strukturna formula a) dioksirana, b) pretpostavljene prijelazne strukture dioksirana.

Vrijednost molekula epoksida kao sintona te stereospecifični ishodi reakcija epoksidacije oksiranima, pobudili su interes za proučavanjem mehanizma djelovanja ovog reagensa.³⁵ Prva provedena ispitivanja kinetičkog i izotopnog efekta ukazivala su na veću aktivnost *cis* alkena u odnosu na *trans*, pa je predloženi usklađeni mehanizam opisan nukleofilnim napadom dvostruke veze i nastankom bicikličkog prijelaznog stanja (slika 8b), srodno oksidaciji peroksikiselinama (Prilezhaevova reakcija).³⁵ Najnovije računalne metode predlažu „bifilni“ elektronski karakter dioksirana pomoću tehnike Charge Decomposition Analysis (CDA). Prema dobivenim rezultatima dioksiran posjeduje nukleofilan karakter u prisustvu elektron odvlačećih skupina na supstituentima C atoma dvostruke veze alkena.³⁶ Do danas ovaj mehanizam nije potvrđen eksperimentalno. Posljednja provedena istraživanja na ovu temu ukazala su na neslaganje eksperimentalnih i računalnih podataka.

- *Upotreba kiralnih metal-ligand kompleksa*

Posljednjih nekoliko godina, istraživanja u području sintetske kemije bila su usmjerena na razvoj stereoselektivnih metoda sinteze, pa je tako razvijeno nekoliko novih metodologija za dobivanje epoksida.³⁷ Organski kemičar K. Barry Sharpless, 2001. godine dobio je Nobelovu nagradu za postignute rezultate u području organske kemije, odnosno za razvoj i primjenu nove stereoselektivne reakcije.³⁷ Sharplessova epoksidacija je enantioselektivna reakcija katalizirana prijelaznim metalom. Reakcija uključuje oksidaciju dvostruke veze alkena koji u α položaju od dvostruke veze posjeduje alkoholnu skupinu. Glavnu ulogu u određivanju stereokemije nastalog epoksida nosi kiralni ligand (obično dietil-tartrata ili diizopropil-tartrata).³⁸ Iako točna struktura katalizatora još uvijek nije poznata, na slici 9a prikazana je predložena dimerna

struktura $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.³⁸ Sharplessova reakcija veoma je važna i korisna sintetska metoda, premda njezin mehanizam još uvijek nije u potpunosti poznat. Postoji predloženi mehanizam u kojem je formiranje epoksidnog prstena posljedica istovremenog vezanja liganda na supstrat i oksidans.²⁷ Oksidacijsko sredstvo u ovoj reakciji je *tert*-butilhidroperoksid, koji se može koordinirati sa dva kisikova atoma na metalni centar katalizatora te na taj način „prebaciti“ jedan atom kisika na dvostruku vezu supstrata.²⁷ Enantiomerna čistoća dobivenog produkta ovom metodologijom iznimno je visoka ($ee > 90\%$).



Slika 9. Strukturne formule kiralnih metalnih kompleksa: a) katalizator $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ b) manganov katalizatora.

Enantiomerno čist produkt može se dobiti i Jacobsenovom epoksidacijom, koja naizgled podsjeća na Sharplessovu reakciju budući da je i ona katalizirana prijelaznim metalnim kompleksom. Jacobsenova epoksidacija, poznata još i pod nazivom Jacobsen-Katsukijeva epoksidacija, kemijska je reakcija koja se koristi za stereoselektivnu sintezu epoksida iz više supstituiranih alkena.³⁹ Ime reakcije potječe od imena organskog kemičara Erica Jacobsena, koji je početkom 90-tih godina prošlog stoljeća detaljno proučavao djelovanje manganovog (III) katalizatora (slika 9b). Mehanizam reakcije još uvijek nije u potpunosti razjašnjen iako postoji nekoliko pretpostavki koje uključuju nastanak reaktivnog intermedijera zaslužnog za stereoselektivni prijenos kisika s oksidansa na alken. Radi se naravno o prijelaznom metalu manganu (Mn), oksidacijskog stanja (V), koji nastaje oksidacijom Mn (III) kompleksa.³¹ Dakle, oksidacijom dolazi do aktivacije katalizatora koji „za nas“ odrađuje posao prijenosa kisika u svrhu formiranja epoksida. Od tri predložena mehanizma, najuvrženiji je usklađeni mehanizam, koji započinje oksidacijom Mn (III) te stvaranjem Mn–O veze.³⁹ Tako formirani kompleks sposoban je vezati alken, odnosno mogu se formirati veze između kisikova atoma i ugljikovih atoma iz dvostruke veze. Pucanjem Mn–O veze nastaje epoksid, a kompleks Mn može se regenerirati.³⁹

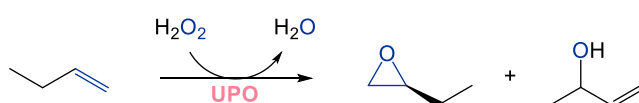
2.3.2. Enzimska oksidacija (B)

Oksidacija dvostruke veze pomoću enzima jedna je od najatraktivnijih enantioselektivnih metoda pripreve epoksidnih molekula. Ova metoda svoju popularnost ne temelji samo na dobroj stereo-kontroli već i na tome što je jedna od „zelenih metoda“ u sintetskoj kemiji.⁴⁰ Postoji mnogo faktora koji ograničavaju mogućnosti primjene enzimске oksidacije u organskoj sintezi. Neki od njih su: veličina molekule, steričke smetnje, nestabilnost i cijena enzima te (ne)sposobnost regeneracije enzima i enzimskog kofaktora. Neki enzimski katalizatori posjeduju tendenciju deaktiviranja tijekom procesa katalize.⁴⁰ Iako su konvencionalne metode do sada pokazale izrazito visoku selektivnost, sposobnost enzima da učinkovito ugradi molekulski kisik u organske spojeve, pobudila je interes za detaljnim istraživanjem ovih vrsta reakcija.⁴¹ Danas je poznat velik broj enzima koji kataliziraju reakcije epoksidacije, a neki od njih svoju aktivnost temelje na kofaktorima (metalnim ionima i/ili koenzimima).⁴¹ Na shemi 9a, prikazana je reakcija oksidacije dvostruke veze alkena u prisustvu enzima monooksigenaze.⁴² Monooksigenaze pripadaju klasi oksidoreduktaza, koja je opisana enzimima koji provode reakcije oksidacije i redukcije u metaboličkim procesima.⁴⁰ Monooksigenaze kataliziraju reakcije u kojima se molekulski kisik izravno ugrađuje u organski spoj zbog čega dolazi do oksidacije dvostruke veze alkena (shema 6).



Shema 6. Enzimska oksidacija dvostruke veze pomoću enzima monooksigenaze.

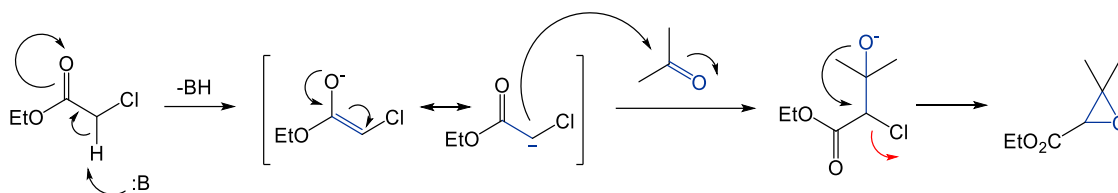
Nedavne studije proučavale su djelovanje peroksigenaza, enzima koji također pripada klasi oksidoreduktaza. Na shemi 7 prikazana je reakcija epoksidacije katalizirana AaeUPO enzimom, koji je opisan monoperoksigenaznom aktivnošću.⁴³ Peroksigenaze kataliziraju izravnu epoksidaciju širokog raspona C=C dvostrukih veza, ali je u nekim slučajevima zamijećena smanjena selektivnost i nastanak nusprodukta kao i kod konvencionalnih metoda.⁴⁴



Shema 7. Enzimska oksidacija nespecifičnim enzimom peroksigenazom.

2.3.3. Darzensova reakcija (C)

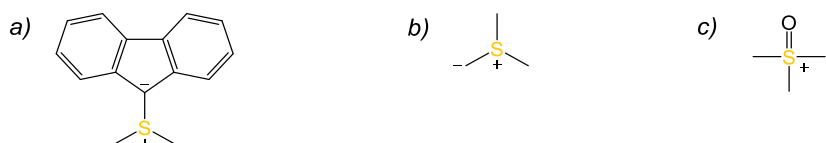
Također, vrlo često korištena reakcija za pripremu epoksida jest Darzensova reakcija.⁷ Radi se o opće poznatoj kondenzacijskoj reakciji pripreve glicidnog estera, iz ketona ili aldehida sa α -haloesterom u prisustvu baze.⁴⁵ Mehanizam reakcije predložio je organski kemičar Auguste Georges Darzens davne 1904. godine.⁴⁵ Na shemi 8, prikazan je mehanizam reakcije, koji započinje odcjepljenjem protona na halogeniranom položaju estera jakim bazom.⁴⁵ Cijepanjem protona dolazi do nastanka rezonantno-stabiliziranog enolata s ulogom nukleofila u sljedećem koraku reakcije, intramolekularne S_N2 supstitucije. Pucanjem veze između halogenida i atoma ugljika dolazi do nukleofilnog napada alkoksidnog iona te formiranja epoksidnog prstena.⁴⁵



Shema 8. Mehanizam Darzensove reakcije.

2.3.4. Adicija sumpornih ilida na $C=O$ vezu (D)

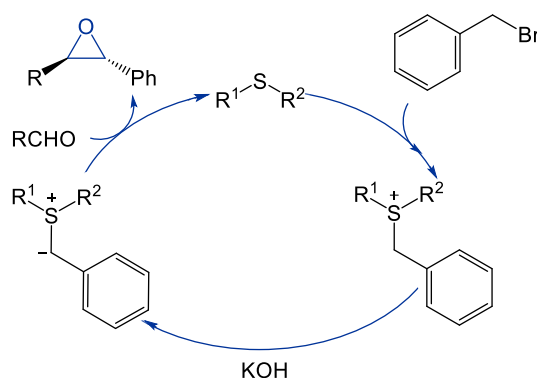
Johnson-Corey-Chaykovsky reakcija koristi se za stereoselektivnu sintezu epoksida polazeći iz karbonilnih spojeva.⁴⁶ Interes za razvojem ove sintetske metode pobudio je organski kemičar A. William Johnson, koji je davne 1958. godine, pomoću 9-dimetilsulfonijevog fluorida, generirao sumporov ilid (slika 10a) te u reakciji s aldehidom (4-nitrobenzalhid) priredio epoksid u samo jednom sintetskom koraku.⁴⁷ Do tada je jedini poznati i prihvatljivi pristup sinteze epoksida iz karbonilnog spoja, bila kombinacija Wittigove reakcije i selektivne oksidacije na dobivenoj dvostrukoj $C=C$ vezi.⁴⁸⁻⁵⁰ Nekoliko godina kasnije Elias James Corey i Michael Chaykovsky definirali su nove sintetske međuprodukte (slika 10b i 10c) te time dokazali važnost sumpornih ilida u kemiji epoksida.⁵¹



Slika 10. Strukturne formule prvih sumpornih ilida korištenih u reakcijama epoksidacije.

- Epoksidacija sumpornim ilidima u prisustvu baze:

Prva uspješno provedena epoksidacija pomoću sumpornog ilida u prisustvu baze, dogodila se 1989. godine.⁵² Na shemi 9, prikazana je reakcija koja uključuje generiranje sumpornog ilida pomoću kalijevog hidroksida. Prikazani proces uključuje reakciju između sulfida i alkilhalogenida u svrhu dobivanja sulfonijeve soli. Sulfonijeva sol podvrgava se deprotoniranju radi dobivanja odgovarajućeg ilida, koji onda nesmetano reagira s aldehidom dajući željeni epoksid. U dobivenoj reakcijskoj smjesi može se pronaći i polazni sulfid koji nastaje tijekom nukleofilnog napada alkoksidnog iona na atom ugljika u α položaju od sumpora. Drugim riječima formiranjem epoksidnog prstena dobivamo polazni sulfid. Dobiveni sulfid ponovno može ući u katalitički ciklus, u kojem se iznova koristi u reakciji pripreme soli te slijedno tome sumporovog ilida.⁴⁶ Zbog jednostavne laboratorijske izvedbe, organski kemičari diljem svijeta, godinama su proučavali moguće modifikacije ove reakcije. Do sada je potvrđeno da najbolju enantioselektivnost pokazuju simetrično supstituirani sumporni ilidi te da je izbor supstrata ograničen na aldehide koji posjeduju aromatičnu ili heterocikličku strukturu.⁵²⁻⁵⁵

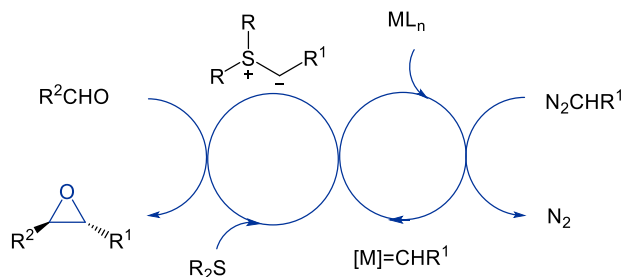


Shema 9. Katalitički ciklus adicije sumpornih ilida na C=O vezu u prisustvu baze.

- Epoksidacija sumpornim ilidima korištenjem metalnih karbena:

Epoksidacija sumpornim ilidima korištenjem diazo-spojeva i metalnih katalizatora, alternativna je metoda za pripremu sumpornog ilida.⁵⁶ Na shemi 10, prikazan je katalitički ciklus koji uključuje raspad diazo-spoja u prisustvu prijelaznog metala. Novonastali karben prenosi se na sulfid, formirajući sumporov ilid, koji onda podliježe reakciji s aldehidom, dajući tako konačni produkt, željeni epoksid.⁴⁶ Nastankom epoksida, sulfid se vraća u ciklus i omogućava ponovno

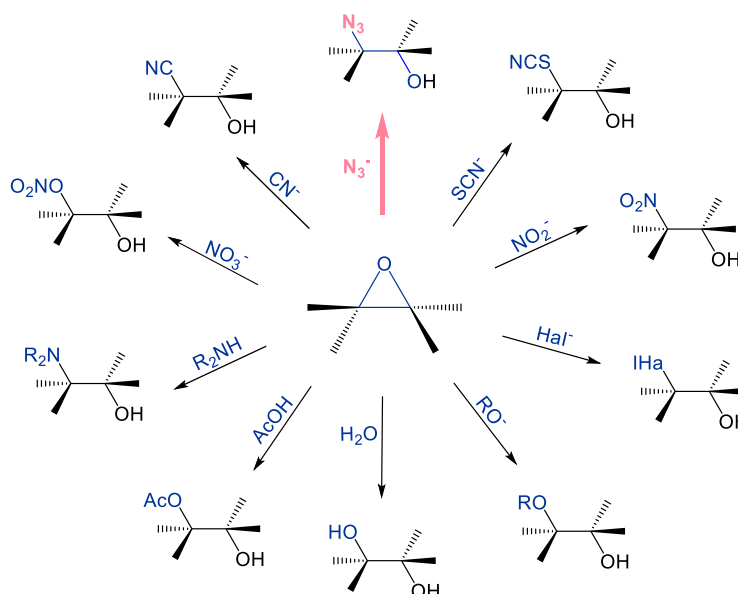
formiranje ilida.⁴⁶ Osnovna prednost ove metodologije jest činjenica da su metalni karbeni izrazito reaktivni spojevi, pa je izbor alkil-halogenida za pripremu sulfonijeve soli puno širi.



Shema 10. Katalitički ciklus adicije sumpornih ilida korištenjem metalnih karbena.

2.4. Reakcije otvaranja epoksidnog prstena

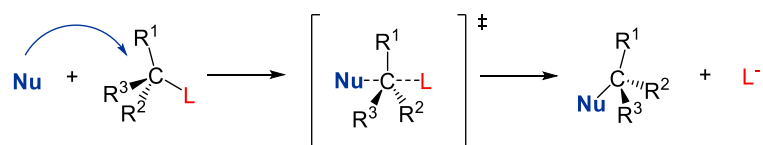
Epoksidni prsten uspješno se može otvoriti velikim brojem nukleofilnih reagensa (shema 11). Produkti otvaranja epoksidnog prstena spojevi su sa zanimljivim funkcionalnim skupinama u β položaju prema kisiku.^{9,10} Reakcije otvaranja epoksidnog prstena mogu se odvijati jednim od mehanizama nukleofilne supstitucije.⁸ Nukleofilna supstitucija jedna je od temeljnih reakcija u organskoj kemiji, u kojoj nukleofil (molekula, atom ili ion bogat elektronima) napada elektrofilni centar (atom siromašan elektronima) pri čemu dolazi do zamjene nukleofila sa postojećom skupinom vezanom na elektrofilni centar, tzv. izlaznom skupinom.⁵ Postoje dva temeljna mehanizma nukleofilne supstitucije, tzv. S_N1 i S_N2 reakcije.⁵



Shema 11. Pregled mogućih nukleofilnih reakcija otvaranja epoksidnog prstena.

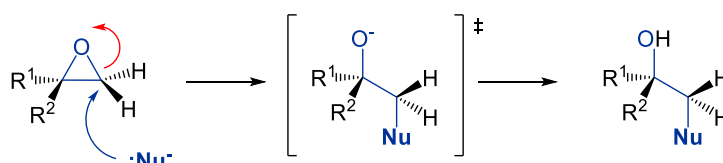
Bimolekulska reakcija; S_N2

S_N2 reakcija je reakcija supstitucije u organskoj kemiji, čiji je naziv definiran Hughes-Ingoldovim simbol "S_N" što znači "nukleofilna supstitucija".⁵⁷ U nazivu reakcije uz kraticu nalazi se i broj, koji označava molekularnost reakcije, odnosno broj molekula koje sudjeluju u sporom stupnju reakcije.⁵⁷ Spori stupanj reakcije je onaj stupanj koji određuje ukupnu brzinu kemijske promjene, odnosno brzinu nastanka produkta.⁵⁸ Iz navedenoga se može zaključiti da u koraku koji određuje brzinu reakcije sudjeluju dvije molekulske vrste. Drugim riječima, u sporom stupnju reakcije dolazi do istodobnog napada nukleofila koji stvara novu vezu sa centrom nukleofilnog napada te pucanja postojeće veze između izlazne skupine i centra nukleofilnog napada (shema 12).⁵⁷ Kao što je prikazano na shemi, nukleofil dolazi do C-atoma sa stražnje strane prije nego ga napusti izlazna skupina (L). Napadom nukleofila dolazi do stvaranja pentakoordiniranog prijelaznog stanja u kojem su nukleofil i izlazna skupina vezani na reakcijski centar parcijalnom kovalentnom vezom nastalom preklapanjem π orbitala.^{57,58}



Shema 12. Općeniti mehanizam S_N2 reakcije.

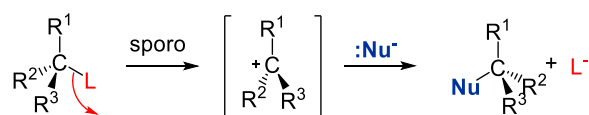
Kod reakcija otvaranja epoksidnog prstena, S_N2 mehanizam dominira u bazičnim uvjetima ($\text{pH} > 7$), a mjesto nukleofilnog napada često je manje supstituirani C-atom.⁸ U prijelaznom stanju dolazi do istodobnog stvaranja nove i pucanja postojeće veze, a protoniranjem kisika nastaje krajnji produkt, β -supstituirani alkohol (shema 13).



Shema 13. Reakcija otvaranja epoksidnog prstena u baznim uvjetima, S_N2 mehanizmom.

Unimolekulska reakcija; S_N1

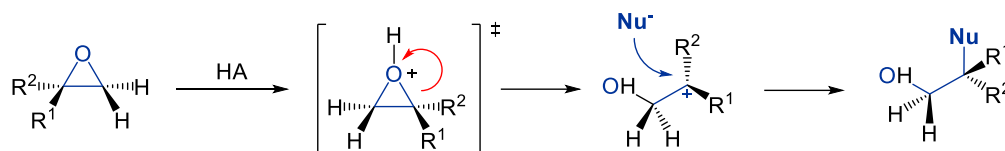
Za razliku od prethodno opisane S_N2 reakcije, S_N1 reakcija odvija se u dva koraka. Radi se također o reakciji nukleofilne supstitucije, čiji su mehanizam predložili Edward D. Hughes i Christopher Ingold.⁵⁷ U prvom koraku S_N1 reakcije dolazi do napuštanja izlazne skupine i nastanka karbokationa, kojeg onda, u drugom koraku reakcije, nukleofil lako napada (shema 14).⁵⁷ Molekularnost ove reakcije definirana je brojem 1 što znači da u sporom koraku reakcije sudjeluje samo jedna molekulska vrsta.⁵⁸ Budući da je brzina reakcije određena njezinim najsporijim korakom, brzina kojom izlazna skupina “napušta“ centar nukleofilnog napada ujedno je i ukupna brzina reakcije.⁵⁸ Dakle, što je izlazna skupina „bolja“, reakcija će biti brža.⁵⁸ Dobre izlazne skupine moraju biti sposobne smjestiti elektronski par koji je bio vezan na centar nukleofilnog napada pa su zato halogeni elementi jedni od najboljih izlaznih skupina, dok su spojevi poput amina, vodika i alkana prilično loše izlazne skupine.⁵



Shema 14. Općeniti mehanizam S_N1 reakcije.

Reakcije otvaranja epoksidnog prstena slijede S_N1 mehanizam u kiselim uvjetima ($\text{pH} < 7$).⁸ Mjesto nukleofilnog napada često je više supstituirani C-atom, a mehanizam reakcije slijedi sva

ranije definirana pravila S_N1 reakcije. U prvom koraku, protoniranjem kisika, nastaje nestabilno prijelazno stanje u kojem dolazi do pucanja C–O veze. Pucanjem C–O veze nastaje međuprodukt – karbokation, čemu slijedi nukleofilan napad (shema 15).



Shema 15. Reakcija otvaranja epoksidnog prstena u baznim uvjetima; S_N1 mehanizam.

2.4.1. Azidoliza epoksida

Otvaranje epoksidnog prstena upotrebom azidnog reagensa jedna je od najpoznatijih azidnih reakcija, a naziva se azidoliza epoksida. Produkti ove reakcije najčešće su 1,2-azidoalkoholi, koji su važni prekursori u sintezi β -aminoalkohola te vicinalnih diimina.⁵⁹ Azidoalkoholi se također vrlo često koriste kao glavni međuprodukti u totalnim sintezama ugljikohidrata, nukleotida i laktama.⁶⁰ Izbor azida u kombinaciji s odgovarajućim otapalom, ključan je korak u sintezi željenih azidoalkohola.⁸ Prve provedene sinteze azidoalkohola koristile su smjesu NaN_3 i NH_4Cl u sustavu otapala voda/alkohol.⁶¹ Pri navedenim uvjetima, reakcija azidolize zahtjeva duže vrijeme odvijanja te postoji mogućnost pojave izomerizacije, epimerizacije i pregradnje produkata.^{8,61} Kako bi se proširila postojeća metoda za sintezu azidoalkohola, razvijeni su različiti reagensi, koji se koriste u kombinaciji s različitim otapalima.⁸ Dodatan interes za razvojem novih sintetskih metoda dobivanja azidoalkohola, pobudila je činjenica da otvaranjem epoksidnog prstena najčešće nastaje smjesa regioizomera. Regioizomeri su strukturni izomeri čija se razlika temelji na položaju vezanja nukleofila, a sinteza u kojoj se dobiva većinom jedan regioizomer naziva se regioselektivna sinteza.⁵ U organskoj kemiji, regioselektivnost je definirana kao prednost kemijskog vezanja ili lomljenja kemijske veze u jednom smjeru u odnosu na sve ostale moguće smjerove.⁵ Dakle, glavni izazov u reakcijama azidolize jest pronalazak reakcijskih uvjeta koji će ići u prilog nastanku jednog regioizomera u odnosu na drugi. U nastavku slijedi kratak pregled dostupnih nukleofilnih reagensa, koji se danas često koriste u reakcijama azidolize:

- **HN₃**:

Dušikovodična kiselina, poznata još i pod nazivom azidna kiselina, koristi se u kombinaciji s trietilaluminijevim reagensom (Et₃AlX) u svrhu dobivanja azidoalkohola.⁸ Radi se o iznimno učinkovitom i blagom reagensu čija priprava zahtjeva *in situ* metodologiju s ekvimolarnim količinama HN₃ i Et₃Al reagensa u nepolarnom otapalu (npr. toluenu ili benzenu). Prinosi ove reakcije vrlo su visoki, a vrijeme odvijanja reakcije znatno je kraće. Azidni ion, koji nosi ulogu nukleofila, napada sterički ometen atom ugljika na asimetrično supstituiranom epoksidu.⁶² Osim trietilaluminija, azidna kiselina u kombinaciji sa *tert*-butilmetilnim eterom i katalitičkom količinom kiralnog Co-(selen) kompleksa, također može poslužiti kao odličan reagens za azidolizu. U oba slučaja, azidna kiselina pripravlja se iz natrijevog azida (NaN₃) i sumporne kiseline (H₂SO₄) ili kombiniranjem ekvimolarnih količina TMSN₃ i 2-propanola u TBME-u.⁶³

- **TBT-N₃**:

Azidotributilstanan, kemijske formule (C₄H₉)₃SnN₃, koristi se često za pripravu željenog azidoalkohola. Radi se o organometalnom reagensu koji se može prirediti *in situ* u reakciji između natrijevog azida i tributilstananovog klorida grijanjem uz refluks, a kao otapalo najčešće se koristi THF.⁸ Azidoliza s ovim tipom reagensa provode se pri 60 °C, a dosadašnjim istraživanjima uočeno je da se najbolja konverzije postiže u reakcijama bez otapala.⁸ Zanimljivo je da se brzina ove reakcije smanjuje u DMF-u kada je u pitanju tributilstanan azid, a povećava u slučaju trimetilsilil azida.⁶⁴

- **DBT-(N₃)₂**:

Dibutilstanan diazid, još jedan je organometalni reagens često korišten u reakcijama azidolize. Priprema se u reakciji između dibutilstanan diklorida i litijeveg dietil-amida nakon čega slijedi reakcija sa dušikovodičnom kiselinom. Azidoliza se provodi pri 60 °C, kao i kod azidotributilstanana.⁶⁵

- **Et₂AlN₃**:

Dietilaluminijev azid, učinkovit je reagens za regioselektivnu sintezu željenog azidoalkohola iz trisupstituiranih epoksida. Pripravlja se reakcijom između dietilaluminijevog klorida i natrijevog azida u toluenu. Radi se o osjetljivom i reaktivnom reagensu pa je reakciju potrebno provoditi u inertnoj atmosferi, primjerice pod atmosferom argona. Reakcije otvaranja

epoksidnih prstena s ovim reagensom pokazale su iznimno visoku stereoselektivnost, neovisno o konfiguraciji polaznog epoksida (*cis/trans*).⁶⁶

- **TMSN₃:**

Trimetilsilil azid vrlo je praktičan reagens pa se često koristi u reakcijama azidolize. Kako bi se olakšao napad azidnog iona, a samim time ubrzala reakcija, često se uz ovaj reagens koriste i Lewisove kiseline koje imaju ulogu katalizatora te prijelazni metalni kompleksi.⁸ Iako je trimetilsilil azid komercijalno dostupan reagens, njegova priprema u laboratoriju često je jeftiniji način dobivanja pa se samim time vrlo često priprema reakcijom između trimetilsilil klorida i natrijeva azida u diglimu (*bis*-(2-metoksietil) eter).⁶⁷ Upotreba kiralnih kompleksa prijelaznih metala kao katalizatora vrlo je česta pa je najbolji primjer opisan kompleksnim spojem titanija, poznatog još od Sharplessove epoksidacije. Detaljnim proučavanjem opisane reakcije, uočena je potreba za stehiometrijskim količinama ovog reagensa pa je taj nedostatak nadomjestio drugi kiralni kompleks: TiCl₂(OⁱPr)₂-dialkil-(+)-tartrat.⁶⁸ Osim dva navedena kompleksna anorganska spoja, u studijama su se ispitali i utjecaji drugih metalnih kompleksa, a neki od njih su: Yb(OⁱPr)₃, Yb(OTf)₃, La(OⁱPr)₃ te Y(OⁱPr)₃. Kao otapalo koristio se THF, a temperatura reakcija bila je sobna. Najbolji prinosi postignuti su u reakcijama sa Yb(OⁱPr)₃, nešto lošiji prinosi bili su kod La(OⁱPr)₃ te Y(OⁱPr)₃, a reagens Yb(OTf)₃ nije pokazao pozitivan ishod, već naprotiv, došlo je do raspadanja polaznih materijala (epoksida).⁶⁹

- **NaN₃:**

Natrijev azid, jedan je od najčešće korištenih reagensa u reakcijama azidolize, ali i u reakcijama azidiranja raznih organskih tvari kao npr. alkil-halida, tosilata, alkohola te ketona.⁷⁰⁻⁷³ Zbog široke primjene ovog reagensa, nametnula se potreba za razvojem novih metodologija koje uključuju različite katalitičke reagense. Reakcije otvaranja epoksidnog prstena natrijevim azidom u odsustvu katalizatora, nisu moguće čak ni nakon dužeg vremena odvijanja reakcije (48 sati), stoga se vrlo često kao katalizatori koriste Lewisove kiseline. Glavna uloga Lewisovih kiselina u reakcijama otvaranja epoksidnog prstena jest povećanje brzine reakcije, odnosno smanjenje vremena trajanja reakcije.⁸ Otvaranjem epoksidnog prstena u prisustvu ekvimolarne količine anorganske soli, primjerice Mg(ClO₄)₂ ili LiClO₄, u acetonitrilu, dobiva se odgovarajući azidoalkohol u velikom prinosu.⁷⁴ Metalni ion Lewisove kiseline može se koordinirati s atomom kisika iz epoksidnog prstena te na taj način olakšati pucanje prstena.⁷⁴

Regioselektivnost ovih reakcija iznimno je niska, ali ju je moguće povećati korištenjem drugih anorganskih spojeva, poput cerijevog (IV) amonijev nitrata (CAN) ili litijevog tetrafluor borata (LiBF₄). Najbolje otapalo, za reakcije koje koriste CAN kao katalizator, je *t*-BuOH zbog toga što u nekim drugim organskim otapalima, primjerice etanolu, acetonitrilu ili acetonu, dolazi do oksidacije azida s CAN-om.⁷⁵

Zbog važnosti korištenja vode kao otapala u organskim reakcijama te slabije topljivosti epoksidnih spojeva u vodenom mediju, razvijeno je nekoliko metoda koje koriste dodatno PTC (*engl. phase transfer catalyst*). Uloga PTC-a jest olakšavanje i poboljšavanje nukleofilnog napada azidnog iona na epoksid. Prvi korišteni *phase transfer katalizatori* bili su kvaterni amino-poliakrilamidi, a reakcije su se provodile pri sobnoj temperaturi. Posljednjih nekoliko godina razvijen je velik broj faznih katalizatora, a jedan od njih je često korišten polietilenglikol presvučen Dowex smolom (*Dowex-PEG*). Ovaj PTC katalizator pokazao je visoku regioselektivnost i dobar prinos.⁷⁶ U posljednje vrijeme privlačni su postali i PTC-ovi s osobinama nanomaterijala. Zbog jednostavne regeneracije primjenom vanjskog magnetskog polja mogu se ponovno upotrijebiti bez značajnih gubitaka katalitičke aktivnosti.⁸

2.5. Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) specifičan je oblik kolonske kromatografije, koji danas predstavlja jednu od najvažnijih analitičkih tehnika za identifikaciju i kvantifikaciju različitih spojeva prisutnih u analiziranom uzorku.⁷⁷ Za razliku od analitičke, preparativna HPLC metoda koristi se u svrhu izolacije i pročišćavanja željenih spojeva iz analiziranog materijala. Budući da je primjena ove tehnike iznimno široka, vrlo je važno tijekom provođenja potrebnih analiza koristiti najbolju metodu, koja se razvija sukladno kemijskim svojstvima ispitivanog uzorka. HPLC tehnike primjenjuju se u različitim, a vrlo važnim granama djelatnosti.⁷⁸ U medicini se pomoću HPLC-a uspješno mogu kvantificirati ioni u ljudskom urinu i krvnoj plazmi te se također mogu detektirati endogeni neuropeptidi u izvanstaničnoj tekućini mozga.⁷⁸ U farmaceutskoj industriji HPLC služi za ispitivanje farmakokinetičkih procesa, odnosno otpuštanja aktivnih tvari iz farmaceutskih oblika, a također može poslužiti kao validacijska tehnika za kontrolu kvalitete.⁷⁸ Osim navedenog HPLC je svoju primjenu pronašao i u prehrambenoj industriji s ciljem analize pojedinih sastojaka hrane, a dodatno se može primijeniti u procesima osiguravanja kvalitete bezalkoholnih pića i vode za

piće.⁷⁸ Iznimno korisna primjena HPLC-a u forenzici omogućila je određivanje kokaina i ostalih psihoaktivnih metabolita u krvi, kao i identifikaciju anaboličkih steroida u serumu, urinu, znoju i kosi.⁷⁸

Razvoj dobre HPLC metode zahtjeva pronalazak najbolje kombinacije procesnih parametara, koji su opisani izborom punila kolone te sastavom i koncentracijom pokretne faze. Idealni kromatografski proces karakterizira ravnomjerna raspodjela sastojaka uzorka između pokretne i nepokretne faze.⁷⁷ Budući da pokretna faza prolazi kroz kolonu, dolazi do stalnog narušavanja ravnotežne raspodjele sastojaka uzorka između dviju faza. Svježa pokretna faza dolazi u kontakt sa nepokretnom, koja sadrži vezani spoj i tada se uspostavlja nova ravnoteža.⁷⁷ Različiti sastojci uzorka imaju različite ravnotežne raspodjele između pokretne i nepokretne faze pa tako svaka komponenta uzorka provodi različito vrijeme vezana za nepokretnu fazu što dovodi do odjeljivanja sastojaka uzorka na koloni.⁷⁷ Analizirani uzorak nanosi se na kolonu poroznog materijala (nepokretnu fazu) ručnim ili automatskim injektorom tzv. autosamplerom.⁷⁷

Pokretna faza pumpa se kroz kolonu pod povišenim tlakom, a vrijeme koje je potrebno pokretnoj fazi da prođe kroz kolonu naziva se vrijeme zadržavanja nezadržanog sastojka, odnosno ranijom terminologijom, mrtvo vrijeme t_M .⁷⁷ Razdvajanje spojeva prisutnih u analiziranom uzorku odvija se na kromatografskoj koloni usred različitih fizikalno-kemijskih interakcija. Mehanizam odjeljivanja ovisi o vrsti nepokretne faze, a može se temeljiti na: razdijeljenu, adsorpciji, ionskoj izmjeni, raspodijeli prema veličini čestica te stereokemijskim interakcijama.⁷⁷ Vrijeme zadržavanja ili retencijsko vrijeme t_R je vrijeme od injektiranja analita u tok pokretne faze do vremena kada analit izađe iz kolone i detektira se kao pik na kromatogramu.⁷⁷ Eluirani spojevi sa kromatografske kolone detektiraju se primjenom specifičnih detektora kojima se utvrđuje promjena sastava eluenta mjerenjem nekog fizikalnog ili kemijskog svojstva.⁷⁷ Nakon detekcije eluiranih spojeva, kao rezultat kromatografske analize, dobiva se kromatogram iz kojeg se mogu očitati sljedeći podaci: retencijsko vrijeme (t_R), širina pika pri osnovici (w_b), visina pika pri maksimumu (y_0) i površina ispod pikova (P) te udaljenost pikova od ordinate (x).⁷⁷ Iz dobivenih podataka, matematičkim računom određuje se učinkovitost separacije. Razlučivanje je mjera odjeljivanja dvaju sastojaka smjese koja uključuje i selektivnost i djelotvornost kolone, a definira se prema jednadžbi (1), gdje su t_{R1} i

t_{R2} retencijska vremena eluata za dva susjedna pika, a w_{b1} i w_{b2} širine pikova. Dva pika potpuno su razdvojena kada je vrijednost R_s veća od 1,5.⁷⁷

$$R_s = 2 \times \frac{t_{R2} - t_{R1}}{w_{b1} - w_{b2}} \quad (1)$$

Selektivnost kolone izražava se faktorom odjeljivanja α , a definira jednadžbom (2). Kolona je selektivnija što je faktor odjeljivanja veći, odnosno što su vremena odjeljivanih sastojaka različitija.⁷⁷

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1} = \frac{t_{R2} - t_M}{t_{R1} - t_M} \quad (2)$$

Djelotvornost kromatografske kolone može se kvantitativno izraziti brojem teorijskih tavana N , koji opisuje broj uspostavljenih ravnoteža između pokretne i nepokretne faze. Broj teorijskih tavana definiran je vremenom zadržavanja i standardnim odstupanjem prema jednadžbi (3), a dodatno se može izračunati pomoću jednadžbe (4).⁷⁷ Bolje razdvajanje postiže se većim brojem teorijskih tavana, odnosno većim brojem uspostavljenih ravnoteža.

$$N = 16 \times \left(\frac{t_R}{\sigma}\right)^2 = 16 \times \left(\frac{t_R}{w_b}\right)^2 \quad (3)$$

$$N = R_s^2 \left(\frac{\alpha}{\alpha-1}\right)^2 \left(\frac{1+k_2}{k_2}\right)^2 \quad (4)$$

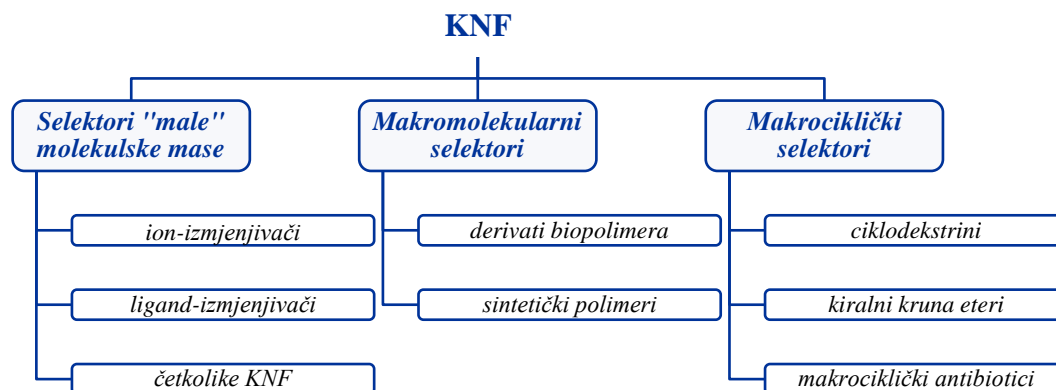
Faktor zadržavanja k je omjer vremena koje sastojak provede u nepokretnoj fazi i vremena u kojemu putuje u pokretnoj fazi, a definira se jednadžbom (5).⁷⁷ Ukoliko je faktor zadržavanja manji od jedan ($k < 1$) tada se spoj eluira prebrzo, a ukoliko je faktor zadržavanja veći od 20 ($k > 20$) tada se analit zadržava predugo na koloni. Najbolje odjeljivanje analiziranih spojeva postiže se kada je faktor zadržavanja između 1 i 5.⁷⁷

$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M} \quad (5)$$

2.5.1. Odvajanje enantiomera primjenom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti.

Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti može se koristiti u svrhu odvajanja kiralnih molekula.⁷⁷ Mehanizam kiralnog prepoznavanja temelji se na složenim kiralnim i akiralnim interakcijama.⁷⁹ Tijekom procesa odjeljivanja dolazi do interakcije između para enantiomera (EA) i kiralnog selektora vezanog za nepokretnu fazu čime nastaju diastereomerni kompleksi različite stabilnosti.⁷⁹ Najnovije studije objasnile su to na sljedeći način: *da bi došlo do nastanka diastereomernih kompleksa mora doći do kiralnog prepoznavanja*. Mehanizmi kiralnog prepoznavanja iznimno su kompleksni te još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Postoje pretpostavke koje kažu da će kiralno prepoznavanje biti uspješno ukoliko postoje minimalno tri točke vezanja između kiralnog supstrata i kiralnog selektora.⁸⁰ Interakcije koje utječu na stabilnost nastalog kompleksa između analita i receptora uglavnom su nekovalentne, odnosno ion-dipol interakcije, vodikove veze, Van der Waalsove sile, π - π interakcije te hidrofobne interakcije.⁸¹ Enantiomer koji tvori stabilniji kompleks dulje će se zadržavati na koloni za razliku od onog koji tvori manje stabilni kompleks.⁸⁰ Manje stabilni kompleks prvi će se isprati iz kromatografskog sustava.

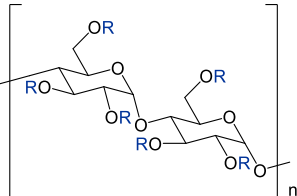
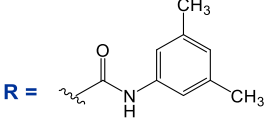
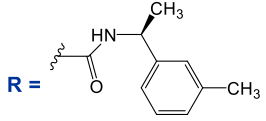
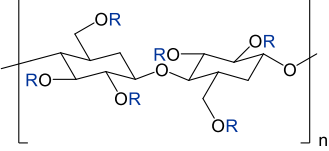
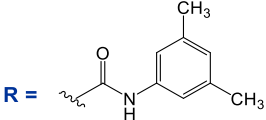
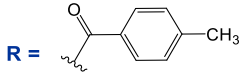
Potreba za razvojem novih metoda odjeljivanja enantiomera zasnovana je na činjenici da su gotovo svi prirodni spojevi koji nose biološku aktivnost, kiralne molekule. Svaka kiralna molekula posjeduje svoju „zrcalnu sliku“ čija je biološka aktivnost često drugačija pa je razvoj novog lijeka, bez upotrebe kiralne kromatografije dosta ograničen. Najbolji primjer ove tvrdnje jest *S* konfiguracija poznatog protuupalnog analgetika ibuprofena, koja nosi glavnu biološku ulogu, dok *R* enantiomer opterećuje metabolizam te samim time nije poželjan u lijeku.⁸² Jednostavnom primjenom kiralne kromatografije moguće je odjeliti *R* od *S* enantiomera ibuprofena te također pratiti enantiomernu čistoću gotovog lijeka.⁸² Zbog navedene primjene kiralne kromatografije u farmaceutskoj industriji razvijen je velik broj kiralnih nepokretnih faza (KNF), koje se mogu klasificirati prema vrsti kiralnog selektora (slika 11).⁸³



Slika 11. Podjela kiralnih nepokretnih faza prema vrsti kiralnog selektora.

Uspješnost odjeljivanja optički aktivnih spojeva definiran je odabirom nepokretne faze, prema ranije opisanim faktorima k i α . Danas se najčešće koriste polisaharidne kiralne nepokretne faze, temeljene na celuloznim i amiloznim esterima i karbamatima adsorbiranim na silikagelnom nosaču.⁸⁴ Najpoznatije takve polisaharidne kiralne kolone te strukture njihovih kiralnih selektora prikazane su u tablici 1.⁸⁴ Odabirom nepokretne faze preostaje još odabrati sastav otapala pokretne faze, koji je potreban za uspješno odjeljivanje enantiomera analita. Najčešće korištene pokretne faze su: metanol, etanol, acetonitril te smjese otapala alkan-alkohol.⁸⁴ Korištenjem otapala poput diklormetana, kloroforma, etil-acetata, tetrahidrofurana, dioksana, toluena i acetona, dolazi do otapanja kiralnog polimera na polisaharidnim kiralnim nepokretnim fazama, što dovodi do nepovratnog uništenja kolone.⁸⁴ Iz tog razloga, razvijene su imobilizirane polisaharidne kiralne nepokretne faze, strukturni analozi prikazanih KNF-a. Prve takve kolone pojavile su se na tržištu 2005. godine te su od tada do danas pokazale iznimno dobru otpornost na veliki izbor otapala.⁸⁵

Tablica 1. Polisaharidne kiralne kolone temeljene na amiloznim i celuloznim derivatima, tzv. "zlatna četvorka".⁸⁶

KOLONA:	KIRALNI SELEKTOR:
<p><i>Chiralpak AD</i></p> 	<p>$R =$ </p> <p><i>tris</i>-(3,5-dimetilfenilkarbamat)amiloza</p>
<p><i>Chiralpak AS</i></p> <p><i>amiloza</i></p>	<p>$R =$ </p> <p><i>tris</i>-[(<i>S</i>)-α-metilbenzilkarbamat]amiloza</p>
<p><i>Chiralcel OD</i></p> 	<p>$R =$ </p> <p><i>tris</i>-(3,5-dimetilfenilkarbamat)celuloza</p>
<p><i>Chiralcel OJ</i></p> <p><i>celuloza</i></p>	<p>$R =$ </p> <p><i>tris</i>-(4-metilbenzoat)celuloza</p>

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Reagensi i otapala korišteni u pripremi polaznih spojeva komercijalno su dostupni i analitičke su čistoće. Otapala potrebna za provođenje reakcija te obradom istih, korištena su uz prethodnu destilaciju. Bezvodna otapala sušena su na molekulskim sitima 4 Å, a određene reakcije provedene su u inertnim uvjetima, u atmosferi argona. Reagensi i otapala korišteni u sintezama bili su sljedeći: 18-kruna-6 eter ($C_{12}H_{24}O_6$, *Sigma Aldrich*), (Ar, *Messer*), acetonitril (CH_3CN , *Sigma Aldrich*), Amberlist-15 ($C_{18}H_{18}O_3S$, *Sigma Aldrich*), amonijev klorid (NH_4Cl , *Kemika*), anilin ($C_6H_5NH_2$, *Sigma Aldrich*), benzil-bromid ($C_6H_5CH_2Br$, *Sigma Aldrich*), benzil-klorid ($C_6H_5CH_2Cl$, *Sigma Aldrich*), dietilaluminijev klorid (Et_2AlCl , *Sigma Aldrich*), dimetil-sulfid ($(CH_3)_2S$, *Sigma Aldrich*), etil-acetoacetat ($C_6H_{10}O_3$, *Sigma Aldrich*), fosfazenska baza (EtP_2 , *Sigma Aldrich*), kalijev hidroksid (KOH , *Kemika*), natrijev azid (NaN_3 , *Sigma Aldrich*), natrijev hidroksid ($NaOH$, *Merck*), natrijev hidrogen karbonat ($NaHCO_3$, *Sigma Aldrich*) natrijev sulfat (Na_2SO_4 , *Gram Mol*), selenov dioksid (SeO_2 , *Sigma Aldrich*), srebrov perklorat ($AgClO_4$, *Sigma Aldrich*), sumporna kiselina (H_2SO_4 , *Sigma Aldrich*), *tert*-butilitij ($tBuLi$, *Sigma Aldrich*), aceton (C_3H_6O), dietil-eter (Et_2O), diklormetan (CH_2Cl_2), etil-acetat ($C_4H_8O_2$), kloroform ($CHCl_3$), metanol (CH_3OH), *n*-heksan (nC_6H_{14}), propanol (C_3H_8O), tetrahidrofuran (C_4H_8O), toluen (C_7H_8).

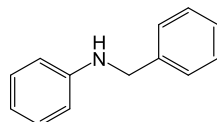
Tijek reakcija, sastav i čistoća sintetiziranih spojeva praćene su uglavnom tankoslojnom kromatografijom (TLC), na komercijalno dostupnim pločicama silikagela (DC-Alufolien-Kieselgel F254, *Sigma Aldrich*). Tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC) praćene su reakcije kod kojih je bila potrebna preciznija detekcija i/ili reakcije kod kojih je HPLC-om određena konverzija. Analize tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti provedene su tehnikom obrnutih faza na instrumentu Shimadzu 10A VP HPLC sustavu, na HPLC kolonama Nucleosil 100-5-C18 (250 x 4,6 mm) uz gradijentno eluiranje 50-100 %. Mjerenja su provedena na 35 °C uz protok 1 mL min⁻¹, a sastav otapala pokretnih faza bio je za fazu A: 10 % metanol; 90 % voda (0,5 % fosforna kiselina), fazu B: 100 % metanol. Za pročišćavanje spojeva korišteni su postupci kolonske kromatografije s običnim silikagelom

(0,063-0,200 mm, Merck) ili *flash* silikagelom (0,040-0,063 mm, Merck) kao nepokretnom fazom. Identifikacija svih pripremljenih spojeva provedena je metodom nuklearne magnetske rezonance (^1H i ^{13}C). ^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker AV 300 u deuteriranom kloroformu. Kemijski pomaci (δ) izraženi su kao ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS) kao unutarnji standard za spektre ^1H na 0 ppm, dok su spektri ^{13}C kalibrirani prema srednjem signalu otapala. Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, dd = dublet dubleta, ddd = dublet dublet dubleta. IR spektri snimljeni su na instrumentu PerkinElmer UATR Two. Snimano je u ATR modu u rasponu $450 - 4000 \text{ cm}^{-1}$, uz razlučivanje od 4 cm^{-1} i osam snimaka po spektru. Spektrometrija masa visoke rezolucije provedena je na instrumentu Agilent 6545 LC/Q-TOF MS uz pozitivnu ionizaciju elektroraspršenjem. Uzorci su otopljeni u smjesi metanol/acetoni-tril (9/1) i injektirani su direktno u MS detektor u 70 % acetoni-trila uz 0,1 % mravlje kiseline, odnosno 30 % vode uz 0,1 % mravlje kiseline, protoka $0,2 \text{ ml min}^{-1}$. Snimanje i obrada podataka provedeni su u Agilent MassHunter software.

Razdvajanje priređenih racemičnih smjesa provedeno je na instrumentu Shimadzu 10A VP HPLC sustavu, na kiralnim nepokretnim fazama *Chiralpak AD*, *Chiralpak AS*, *Chiralcel OJ*, *Chiralcel OD*, i *CHIRAL ART Amylose-SA*. Razdvajanje enantiomera provedeno je u uvjetima: $25 \text{ }^\circ\text{C}$ uz protok 1 ml min^{-1} , a kao pokretna faza korišten je sustav otapala heksan/*i*-propanol = 9/1.

3.2. Priprava polaznih spojeva

3.2.1. Priprava N-benzilanilina (**1**)



Reakcijska smjesa, sastavljena iz anilina (45 mL; 250,4 mmol), natrijevog hidrogen karbonata (6,4 g; 78,88 mmol) i vode, grijana je do 95 °C prije nego što je dodan benzil-klorid (7,2 mL; $\rho = 1,1$ g/mL; 62,6 mmol). Reakcijska smjesa nastavila se miješati tijekom 4 sata sve dok se TLC-om nije utvrdio završetak reakcije (kloroform/etil-acetat = 30/1). Sirova reakcijska smjesa izlivena je u vodu te je potom ekstrahirana diklormetanom (3×20 mL). Spojeni organski slojevi isprani su zasićenom otopinom natrijevog klorida te su potom osušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom, filtrirani i upareni pod vakuumom. Produkt je izoliran na stupcu silikagela (kloroform/etil-acetat = 30/1) te je dobiven spoj **1** (8,72 g, 76 %) u obliku žutog ulja koje kristalizira sniženjem temperature.

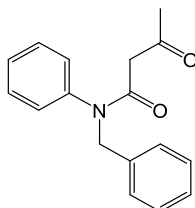
$R_f = 0,80$ (kloroform/etil-acetat = 30/1)

$t_f = 37,9 - 39,0$ °C

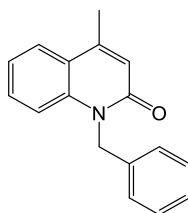
HRMS $[M+H]^+$ m/z 184.11299

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 4,01 (s, 1H); 4,32 (s, 2H); 6,63 (dd, $J_1 = 1,1$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 2H); 6,71 (ttt, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H); 7,17 (ddd, $J_1 = 4,1$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, $J_3 = 0,6$ Hz, 2H); 7,23-7,38 (m, 5H).

^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) δ/ppm : 48,4, 112,9 (2C), 117,6; 127,3 (2C); 127,5 (2C); 128,7; 129,3 (2C); 139,5; 148,2.

3.2.2. Priprava N-benzilacetoacetanilida (**2**)

Reakcijska smjesa sastavljena iz spoja **1** (5,47 g; 30,01 mmol) i etil-acetoacetata (7,63 ml; 60,03 mmol) podvrgnuta je mikrovalnom zračenju u reaktoru pri zadanim uvjetima (150 °C, 22-30 W, 1 sat). Reakcija je praćena HPLC metodom, a po završetku reakcije, višak etil-acetoacetata uparen je pod visokim vakuumom ($p = 0,005$ mmHg) te je dobiveni produkt **2** korišten u sljedećem sintetskom koraku bez pročišćavanja.

3.2.3. Priprava 1-benzil-4-metilkinolin-2(1H)-ona (**3**)

Reakcijska smjesa sastavljena iz spoja **3** i sumporne kiseline (20 mL, 70 %) miješana je 1,5 sati pri 95 °C dok se HPLC-om nije utvrdio završetak reakcije. Reakcija je zaustavljena dodavanjem 6 M otopine natrijevog hidroksida (~ 60 mL), do pH = 7 te je potom vodena otopina ekstrahirana s etil-acetatom (3 × 30 mL). Organski slojevi su spojeni, osušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom, filtrirani i upareni pod vakuumom. Sirovi reakcijski produkt pročišćen je na stupcu silikagela (kloroform/etil-acetat = 30/1) te je dobiven spoj **3** (1,33 g) u obliku narančaste krutine.

$R_f = 0,20$ (kloroform/etil-acetat = 30/1)

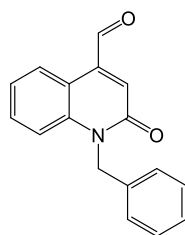
$t_r = 114,1 - 115,5$ °C

HRMS $[M+H]^+$ m/z 250.12365

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 2,51 (d, $J_1 = 1,0$ Hz, 3H); 5,56 (s, 2H); 6,70 (d, $J_1 = 0,8$ Hz; 1H); 7,17-7,32 (m, 7H); 7,42 (ddd, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 7,1$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H); 7,71 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz $J_2 = 1,3$ Hz, 1H).

¹³C (CDCl₃, 151 MHz) δ/ppm: 18,7; 45,2; 114,9; 120,5; 121,2; 121,5; 124,8; 126,0 (2C); 126,7; 128,3 (2C); 130,0; 136,1; 138,7; 146,7; 161,8.

3.2.4. Priprava 1-benzil-kinolin-2(1H)-4-karbaldehida (**4**)



Spoj **3** (1,33 g; 5,33 mmol) grijan je u zatvorenoj ampuli bez upotrebe otapala do 150 °C te je potom dodan selenov dioksid (0,89 g; 8,00 mmol). Reakcijska smjesa nastavila se miješati tijekom 3 sata pri 175 °C. Završetak reakcije utvrđen je HPLC metodom. U vruću reakcijsku smjesu dodan je diklormetan, a nastali crni talog selena odfiltriran je preko celita i ispran diklometanom. Filtrat je uparen pod vakuumom, a dobiveni sirovi produkt pročišćen je na kromatografskoj koloni. Izoliran je spoj **4** (1,4 g; 96 %) u obliku narančasto-smeđekrutine.

$R_f = 0,18$ (diklormetan/metanol = 25/1)

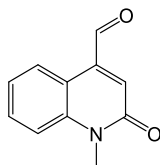
$t_t = 84,7 - 92,1$ °C

IR $\tilde{\nu}_{max}/\text{cm}^{-1}$: 3313, 3132, 3045, 3010, 2940, 2851, 2810, 2741, 1730, 1717, 1669, 1669, 1651, 1594, 1511, 1473, 1435, 1267, 1206, 1145, 1130, 982.

HRMS $[M+H]^+$ m/z 265.10533

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 5,60 (s, 2H); 7,18-7,36 (m, 8H); 7,51 (ddd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,1$ Hz, $J_3 = 8,7$ Hz, 1H); 8,84 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,2$ Hz, 1H); 10,21 (s, 1H).

¹³C (CDCl₃, 151 MHz) δ/ppm: 46,5; 115,4; 123,0; 124,2; 126,5 (2C); 126,7; 127,5; 127,6; 128,9; 129,0 (2C); 131,2; 131,4; 131,7; 192,8.

3.2.5. Priprava 1-metil-kinolin-2(1H)-4-karbaldehida (**5**)

Polazni spoj **I** (1,92 g; 11,09 mmol) grijan je do 150 °C u zatvorenoj ampuli bez upotrebe otapala te je potom dodan selenov dioksid (1,3 g; 16,64 mmol). Reakcijska smjesa nastavila se miješati tijekom 3 sata pri 175 °C. Završetak reakcije utvrđen je TLC-om (diklormetan/metanol = 25/1) te je u reakcijsku smjesu dodan diklormetan, a nastali crni talog selenija odfiltriran je preko celita i ispran diklormetanom. Filtrat je uparen pod vakuumom, a sirovi produkt reakcije pročišćen na stupcu *flash* silikagela (diklormetan/metanol = 25/1). Izolirani aldehid **5** (1,30 g; 63 %) kristalizira u obliku smeđe krutine.

$R_f = 0,22$ (diklormetan/metanol = 25/1)

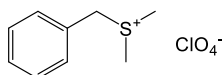
$t_t = 187,1 - 190,5$ °C

IR $\tilde{\nu}_{max}/\text{cm}^{-1}$: 3024, 2882, 2772, 1698, 1659, 1587, 1453, 1412, 1392, 1326, 1053, 937, 898, 750, 656, 518, 468.

HRMS $[M+H]^+$ m/z 188.07098

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 3,67 (s, 3H); 7,28 (s, 1H); 7,36 (ddd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 7,1$ Hz, $J_3 = 8,2$ Hz, 1H); 7,62 (dd, $J_1 = 0,7$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H); 7,71 (ddd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,1$ Hz, $J_3 = 8,6$ Hz, 1H); 8,67 (dd, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H); 10,19 (s, 1H).

^{13}C (DMSO- d_6 , 151 MHz) δ/ppm : 30,04; 115,74; 116,39; 123,29; 126,09; 130,93; 131,92; 140,18; 140,70; 161,15; 195,05.

3.2.6. Priprava benzil(dimetil)sulfonijevog perklorata (**6**)

U bezvodnom diklormetanu (~ 20 mL) otopljeni su redom benzil-bromid (0,842 g; 4,95 mmol), dimetil-sulfid (0,369 g; 5,94 mmol) te je potom dodan srebrov perklorat (1,03 g; 4,95 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se miješa 3 sata pri sobnoj temperaturi, a kraj reakcije

utvrđen je TLC metodom. Po završetku, reakcijska smjesa je filtrirana, a filtrat uparen i trituiran dietil-eterom. Dobiven je spoj **6** (1,18 g; 79 %) u obliku bijelog kristalnog produkta.

$R_f = 0,20$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_b = 108,1 - 117,9$ °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 2,91 (s, 6H); 4,66 (s, 2H); 7,45 (m, 5H).

^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) δ/ppm : 23,74 (2C); 45,75; 126,09; 129,85 (2C); 130,56; 130,86; 131,01.

3.3. Priprava epoksida

Općeniti postupak 1:

U bezvodnom acetonitrilu, u atmosferi argona, suspendirana je benzil-sulfonijeva sol **6** (1,1 ekv.) te je potom dodan kruti kalijev hidroksid (1,2 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 0,5 h pri sobnoj temperaturi. Tijekom miješanja reakcijska smjesa poprima narančasto obojenje što ukazuje na nastanak sumpornog ilida. Nakon što je uočena promjena boje, dodan je aldehid **4-5, II** (1 ekv.) te je reakcijska smjesa miješana tijekom 24 sata pri sobnoj temperaturi. Nastanak produkta utvrđen je TLC metodom, a reakcija je zaustavljena dodatkom vode te potom ekstrahirana diklometanom (3 x 30 mL) i etil-acetatom (2 x 30 mL). Organski slojevi su spojeni, osušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom, filtrirani i upareni pod vakuumom.

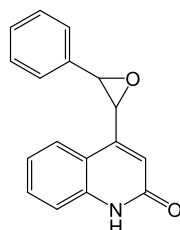
Općeniti postupak 2:

U bezvodnom tetrahidrofuranu, u atmosferi argona, suspendirana je benzil-sulfonijeva sol **6** (1,1 ekv.) te je potom polagano dodavana fosfazenska baza (1,1 ekv.) pri -78 °C. Tijekom dodatka baze dolazi do promjene boje, što ukazuje na nastanak sumpornog ilida. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan aldehid **5** (1 ekv.), prethodno otopljen u tetrahidrofuranu te je ponovno zabilježena promjena boje. Reakcijska smjesa miješana je 4 sata pri -50 °C, a nastanak produkta utvrđen je TLC metodom. Reakcija je zaustavljena dodatkom vode, a reakcijska smjesa ekstrahirana diklometanom (3 x 30 mL) te isprana zasićenom otopinom natrijevog klorida (~ 20 mL). Organski slojevi su spojeni, osušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom, filtrirani i upareni pod vakuumom.

Općeniti postupak 3:

U bezvodnom tetrahidrofuranu, u atmosferi argona, suspendirana je sol; isopropil(difenil)-sulfonijev triflat (1,1 ekv.) **III**. U ohlađenu suspenziju (-78° C) dodana je baza: *tert*-butil-litij (1,1 ekv.). Tijekom dodatka baze dolazi do promjene boje, što ukazuje na nastanak sumpornog ilida. Takva reakcijska smjesa nastavlja se miješati 30 min prije dodatka aldehida **4-5** (1 ekv.) pri -78 °C. Po dodatku aldehida reakcijska smjesa miješana je 4 sata pri -50 °C, a nastanak produkta utvrđen je TLC metodom. Reakcija je zaustavljena dodatkom vode, a reakcijska smjesa ekstrahirana je diklormetanom (3 x 30 mL) te etil acetatom (2 x 30 mL). Organski slojevi su spojeni, osušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom, filtrirani i upareni pod vakuumom.

3.3.1. Priprava (\pm) 4-(3-benziloksiran-2-il)kinolin-2(1H)-ona (**7**)



Spoj **7** pripremljen je iz benzil-sulfonijeve soli **6** (0,17 g; 0,67 mmol) i prethodno otopljenog aldehida **II** (0,09 g; 0,52 mmol) u acetonitrilu (~10 ml) korištenjem kalijevog hidroksida (0,04 g; 0,71 mmol) prema općenitom postupku 1. Produkt je izoliran na stupcu *flash* silikagela (diklormetan/metanol = 25/1) te je dobiven spoj **7** (0,11 g; 80 %) u obliku bijele krutine, kao smjesa *cis/trans* izomera u omjeru 6/94. Omjer izomera određen je NMR spektroskopijom.

$R_f = 0,20$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_b = 254,9 - 257,0$ °C

IR $\tilde{\nu}_{max}/\text{cm}^{-1}$: 3002, 2847, 1652, 1557, 1510, 1438, 1425, 1380, 1351, 1265, 1240, 983, 883, 768, 751, 703, 583.

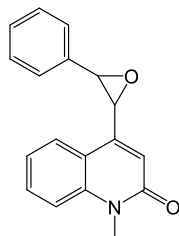
HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 264.10257

Cis/trans = 6/94

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 3,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 4,25 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H); 7,21 (m, 1H), 7,43 (m, 6H); 7,55 (ddd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, $J_3 = 11,8$ Hz, 1H); 11,61 (s, 1H).

^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) δ/ppm : 59,18; 61,84; 116,53; 118,46; 122,88; 123,49; 125,67 (2C); 128,85 (2C); 128,94; 130,94; 136,04; 138,33; 147,55; 163,88.

3.3.2. Priprava (\pm) 1-metil-4-(3-benziloksiran-2-il)kinolin-2(1H)-ona (**8**)



Spoj **8** pripravljen je iz benzil-sulfonijeve soli **6** (0,32g; 1,27 mmol) i aldehida **5** (0,15 g; 0,80 mmol) u tetrahidrofuranu korištenjem fosfazenske baze (0,4 ml; 0,88 mmol) prema općenitom postupku 2. Produkt je izoliran na stupcu *flash* silikagela (diklormetan/metanol = 25/1) te je dobiven spoj **8** (0,18 g; 79 %) u obliku svijetlo žute krutine, kao smjesa *cis/trans* izomera u omjeru 5/95. Omjer izomera određen je NMR spektroskopijom.

$R_f = 0,22$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_t = 198,1 - 200,9$ °C

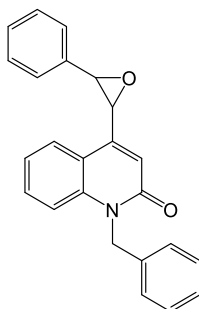
IR $\tilde{\nu}_{max}/\text{cm}^{-1}$: 3060, 1650, 1592, 1568, 1499, 1456, 1415, 1378, 1324, 1272, 1163, 1083, 934, 881, 753, 701, 644, 608, 591, 507, 480.

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 278.11784

Cis/trans = 5/95

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 3,74 (s, 3H); 3,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 4,21 (m, 1H); 6,85 (m, 1H); 7,20 (m, 3H); 7,42 (m, 4H); 7,59 (m, 1H); 7,66 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 29,43; 59,12; 61,60; 114,73, 117,02; 122,23; 124,16; 125,65 (2C); 127,08 (2C); 128,85 (3C); 129,72 (2C); 130,91; 144,89.

3.3.3. Priprava (\pm) 1-benzil-4-(3-benziloksiran-2-il)kinolin-2(1H)-ona (**9**)

Spoj **9** pripravljen je iz benzil-sulfonijeve soli **6** (0,20 g; 0,80 mmol) i prethodno otopljenog aldehida **4** (0,15; 0,60 mmol) u acetonitrilu (~10 ml) korištenjem kalijevog hidroksida (0,04 g; 0,70 mmol) prema općenitom postupku 1. Produkt je izoliran na stupcu *flash* silikagela (diklormetan/metanol = 25/1) te je dobiven spoj **9** u obliku žute krutine (0,20 g; 74 %) kao smjesa *cis/trans* izomera u omjeru 4/96. Omjer izomera određen je NMR spektroskopijom.

$R_f = 0,65$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_t = 161,4 - 166,6$ °C

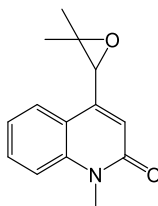
IR $\tilde{\nu}_{max}/\text{cm}^{-1}$: 3034, 1652, 1590, 1564, 1496, 1454, 1379, 1314, 1073, 1029, 898, 840, 752, 723, 694, 594, 505.

HRMS $[M+H]^+$ m/z 354.15016

Cis/trans = 4/96

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 3,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 4,23 (m, 1H); 5,58 (s, 2H); 6,94 (s, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,23 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 3H); 7,29 (m, 3H); 7,43 (m, 6H); 7,66 (dd, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H).

^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) δ/ppm : 45,92; 59,18; 61,65; 115,66; 116,92; 119,50; 122,34; 124,23; 125,65 (2C); 126,61 (2C); 127,33; 128,87 (5C); 130,90; 136,10; 136,30; 139,36; 145,50; 162,27.

3.3.4. Priprava (\pm) 1-metil-4-(3,3-dimetiloksiran-2-il)kinolin-2(1H)-ona (**10**)

Spoj **10** pripravljen je iz isopropil(difenil)-sulfonijevog triflata **III** (0,8 g; 2,53 mmol) i aldehida **5** (0,5 g; 2,67 mmol), korištenjem baze *tert*-butil-litij (1,5 mL; 2,9 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (4 mL) prema općenitom postupku 3. Dobiveni sirovi produkt pročišćen je na stupcu silikagela (diklormetan/metanol = 25/1) te je izoliran spoj **10** (0,20 g; 33 %) u obliku bijelog kristalnog produkta.

$R_f = 0,57$ (diklormetan/metanol = 25/1)

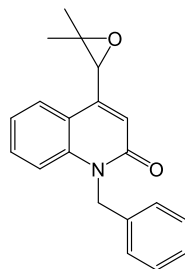
$t_b = 92,9 - 94,8$ °C

IR $\tilde{\nu}_{max}/\text{cm}^{-1}$: 2961, 2923, 1649, 1590, 1565, 1504, 1453, 1365, 1320, 1250, 1119, 1071, 933, 795, 750, 728, 693, 461.

HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.11866

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 1,10 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,00 (s, 1H); 6,71 (s, H); 7,27 (m, 2H); 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,64 (m, 1H).

^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) δ/ppm : 18,07; 24,41; 29,36; 61,38; 61,55; 114,75; 119,22; 122,14; 124,17; 130,75; 139,88; 144,56; 161,94.

3.3.5. Priprava (\pm) 1-benzil-(3,3-dimetiloksiran-2-il)kinolin-2(1H)-ona (**11**)

Spoj **11** pripravljen je iz isopropil(difenil)-sulfonijevog triflata **III** (0,8 g; 2,53 mmol) i aldehida **4** (0,6 g; 2,25 mmol), korištenjem baze *tert*-butil-litij (1,4 mL; 2,7 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (5 mL) prema općenitom postupku 3. Dobiveni sirovi produkt pročišćen je na stupcu silikagela (diklormetan/metanol = 25/1) te je izoliran spoj **11** (0,3 g; 44 %) u obliku bijelog kristalnog produkta.

$R_f = 0,72$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_t = 140 - 145$ °C

IR $\tilde{\nu}_{max}/\text{cm}^{-1}$: 2978, 1652, 1596, 1567, 1497, 1450, 1366, 1316, 1253, 1304, 1160, 1073, 929, 800, 753, 725, 715, 696, 576, 510, 458.

HRMS $[M+H]^+$ 306.15009

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1,16 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 4,03 (d, $J = 3$ Hz, 1H); 5,47 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 5,65 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,20-7,33 (m, 7H); 7,46 (ddd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, $J_3 = 1,2$ Hz, 1H); 7,65 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz, 1H).

^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) δ/ppm : 18,15; 24,44; 45,90; 64,48; 61,64; 115,64; 119,11; 119,60; 122,25; 124,24; 126,62 (2C); 127,30; (2C); 128,82 (2C); 130,74; 136,34; 139,30; 145,18; 162,10.

3.4. Priprava azidoalkohola

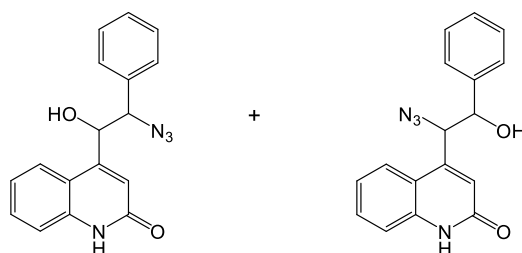
Općeniti postupak 4:

U zatvorenu ampulu, redom su dodani odgovarajući epoksid (1 ekv.), natrijev azid (3 ekv.), Lewisova kiselina (3 ekv.), katalitička količina kruna etera te otapalo. Reakcijska smjesa podvrgnuta je ultrazvučnoj kupelji te zatim miješana pri povišenoj temperaturi sve dok se nije utvrdio završetak reakcije. Tijek reakcije praćen je TLC metodom, a reakcija je zaustavljena dodatkom vode. Reakcijska smjesa ekstrahirana je diklometanom (3 x 20 mL), a sakupljeni i spojeni organski slojevi osušeni su nad natrijevim sulfatom, filtrirani te upareni pod vakuumom.

Općeniti postupak 5:

U toluenu pri 0 °C, suspendiran je natrijev azid (2,2 ekv.) u atmosferi argona. S kratkim vremenskim odmakom dodana je sol dietilaluminijev klorid (2 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi 6 sati te je potom dodan prethodno otopljeni aldehid. Reakcija se miješala pri sobnoj temperaturi sve dok se TLC-om nije utvrdio završetak reakcije (diklormetan/metanol = 25/1). Reakcija je zaustavljena dodatkom vode, potom ekstrahirana diklormetanom te etil-acetatom. Organski slojevi su spojeni, sušeni na natrijevom sulfatu te upareni pod vakuumom.

3.4.1. Priprava 4-(1-azido-2-benzil-2-hidroksi)kinolin-2(1H)-ona (**7a-7b**)



Smjesa regioizomera **7a-7b** pripravljena je iz 2-kinolinonskog epoksida **7** (0,1 g; 0,36 mmol) i natrijevog azida (0,7 g, 1,08 mmol) u bezvodnom metanolu prema općenitom postupku 4. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* siliakgela (diklormetan/metanol = 25/1) te je dobivena smjesa regioizomera **7a-7b** (0,06 g; 53 %) u omjeru 16/84. Omjer regioizomera određen je NMR spektroskopijom, a reakcija priprave smjese regioizomera **7a-7b** ponovljena je uz promjenu reakcijskih uvjeta prema tablici 7 i općenitom postupku 4.

$R_f = 0,04$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_t = 232,0 - 241,0$ °C

IR $\tilde{\nu}_{max}/\text{cm}^{-1}$: 3152, 2104, 1648, 1544, 1510, 1431, 1347, 1266, 1090, 881, 750, 697, 613.

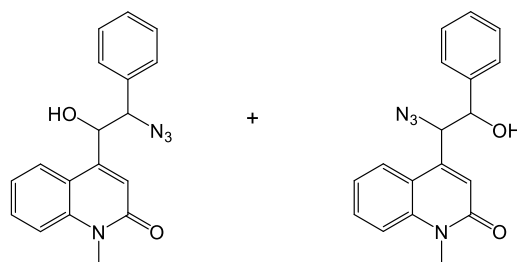
HRMS $[M+H]^+$ 307.11929

Omjer regioizomera = 16/84

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 4,93 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 5,37 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,36 (m, 3H); 7,52 (t, $J = 7,74$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 47,12; 65,84; 116,53 ; 118,46; 122,88; 123,49; 125,67 (2C); 128,85 (2C); 128,94; 130,94; 136,04; 138,33; 147,55; 163,88.

3.4.2. Priprava 4-(1-azido-2-benzil-2-hidroksi)-1-(metilkinolin-2(1H))-ona (**8a-8b**)



Smjesa regioizomera **8a-8b** pripravljena je iz 2-kinolinonskog epoksida **8** (0,1 g; 0,37 mmol) i natrijevog azida (0,74 g, 1,11 mmol) u bezvodnom metanolu prema općenitom postupku 4. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* siliakgela (diklormetan/metanol = 25/1) te je dobivena smjesa regioizomera **8a-8b** (0,08 g; 69 %) u omjeru 19/87. Omjer regioizomera određen je NMR spektroskopijom, a reakcija priprave smjese regioizomera **8a-8b** ponovljena je uz promjenu reakcijskih uvjeta prema tablici 7 i općenitom postupku 4.

$R_f = 0,16$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_t = 78,1 - 81,6$ °C

IR $\tilde{\nu}_{max}/\text{cm}^{-1}$: 3301, 2940, 2099, 1638, 1576, 1494, 1452, 1324, 1251, 1163, 1076, 1049, 936, 883, 750, 699, 550, 465.

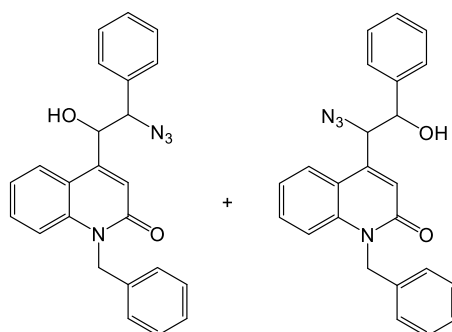
HRMS $[M+H]^+$ 321.13513

Omjer regioizomera = 19/87

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 3,57 (s, 3H); 4,90 (d, $J = 6,2$ Hz; 1H); 5,34 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,36 (m, 4H); 7,58 (ddd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, $J_3 = 15,7$ Hz, 1H); 7,84 (dd, $J_1 = 7,74$ Hz, $J_2 = 1$ Hz).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 29,33; 69,61; 72,18; 114,84 (2C); 120,55 (2C); 122,10 (2C); 124,73; 128,17 (2C); 128,79; (2C); 129,12 (2C); 130,57 (C); 161,86.

3.4.3. Priprava 4-(1-azido-2-benzil-2-hidroksi)-1-(benzilkinolin-2(1H))-ona (**9a-9b**)



Smjesa regioizomera **9a-9b** pripravljena je iz 2-kinolinonskog epoksida **9** (0,1 g; 0,28 mmol) i natrijevog azida (0,55 g, 0,84 mmol) u bezvodnom metanolu prema općenitom postupku 4. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* siliakgela (diklormetan/metanol = 25/1) te je dobivena smjesa regioizomera **9a-9b** (0,10 g; 90 %) u omjeru 12/84. Omjer regioizomera određen je NMR spektroskopijom, a reakcija priprave smjese regioizomera **9a-9b** ponovljena je uz promjenu reakcijskih uvjeta prema tablici 7 i općenitom postupku 4.

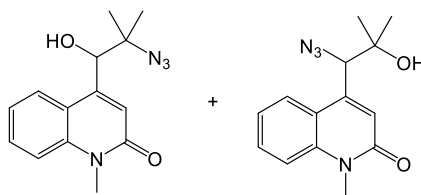
$R_f = 0,43$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_t = 78,5 - 84,2$ °C

Omjer regioizomera = 12/84

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 3,43 (s, 2H); 4,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 5,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,31 (m, 11H); 7,56 (m, 2H); 7,85 (m, 1H).

^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) δ/ppm : 28,14 (2C); 68,55 (2C); 71,17 (2C); 113,73 (2C); 118,20; 119,52 (2C); 121,14 (2C); 123,92 (2C); 127,13 (3C); 127,70 (3C); 127,96 (2C); 129,50 (2C); 134,41; 138,51; 147,70; 160,90.

3.4.4. Priprava 4-(1-azido-2-hidroksi-2-metilpropil)-1-(metilkinolin-2(1H))-ona (**10a-10b**)

Smjesa regioizomera **10a-10b** pripravljena je iz 2-kinolinonskog epoksida **10** (0,07 g; 0,03 mmol) i natrijevog azida (0,60 g, 0,91 mmol) u bezvodnom metanolu prema općenitom postupku 4. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* siliakgela (diklormetan/metanol = 25/1) te je dobivena smjesa regioizomera **10a-10b** (0,05 g; 60 %) u omjeru 56/44. Omjer regioizomera određen je NMR spektroskopijom.

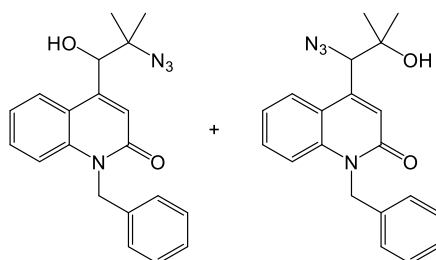
$R_f = 0,22$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_r = 95,3 - 111,1$ °C

Omjer regioizomera: = 56/44

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1,20 (d, $J = 11,19$ Hz, 3H); 1,29 (d, $J = 9,75$ Hz, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,67 (s, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,37 (m, 1H); 7,84 (d, $J = 8,13$ Hz, 1H).

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 21,74; 21,89; 25,22; 28,34; 63,85; 113,72; 113,94; 120,43 (2C); 120,88; 121,05; 129,54; 129,89; 165,47.

3.4.5. Priprava 4-(1-azido-2-hidroksi-2-metilpropil)-1-(benzilkinolin-2(1H))-ona (**11a-11b**)

Smjesa regioizomera **11a-11b** pripravljena je iz 2-kinolinonskog epoksida **11** (0,05 g; 0,16 mmol) i natrijevog azida (0,32 g, 0,50 mmol) u bezvodnom metanolu prema općenitom postupku 4. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu *flash* siliakgela (diklormetan/metanol = 25/1) te je dobivena smjesa regioizomera **11a-11b** (0,02 g; 39 %) u omjeru 54/46. Omjer regioizomera određen je NMR spektroskopijom, a reakcija pripreve

smjese regioizomera **11a-11b** ponovljena je uz promjenu reakcijskih uvjeta prema tablici 8 i općenitom postupku 4.

$R_f = 0,54$ (diklormetan/metanol = 25/1)

$t_t = 77,9 - 93,4$ °C

Omjer Regioizomera: = 54/46

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1,40 (d, $J = 7,23$ Hz, 6H); 2,01 (s, 1H); 3,30 (s, 1H); 5,22 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,31 (m, 5H); 7,43 (ddd, $J_1 = 7,3$ Hz $J_2 = 8,3$ Hz, $J_3 = 15,5$ Hz, 2H); 7,90 (m, 2H).

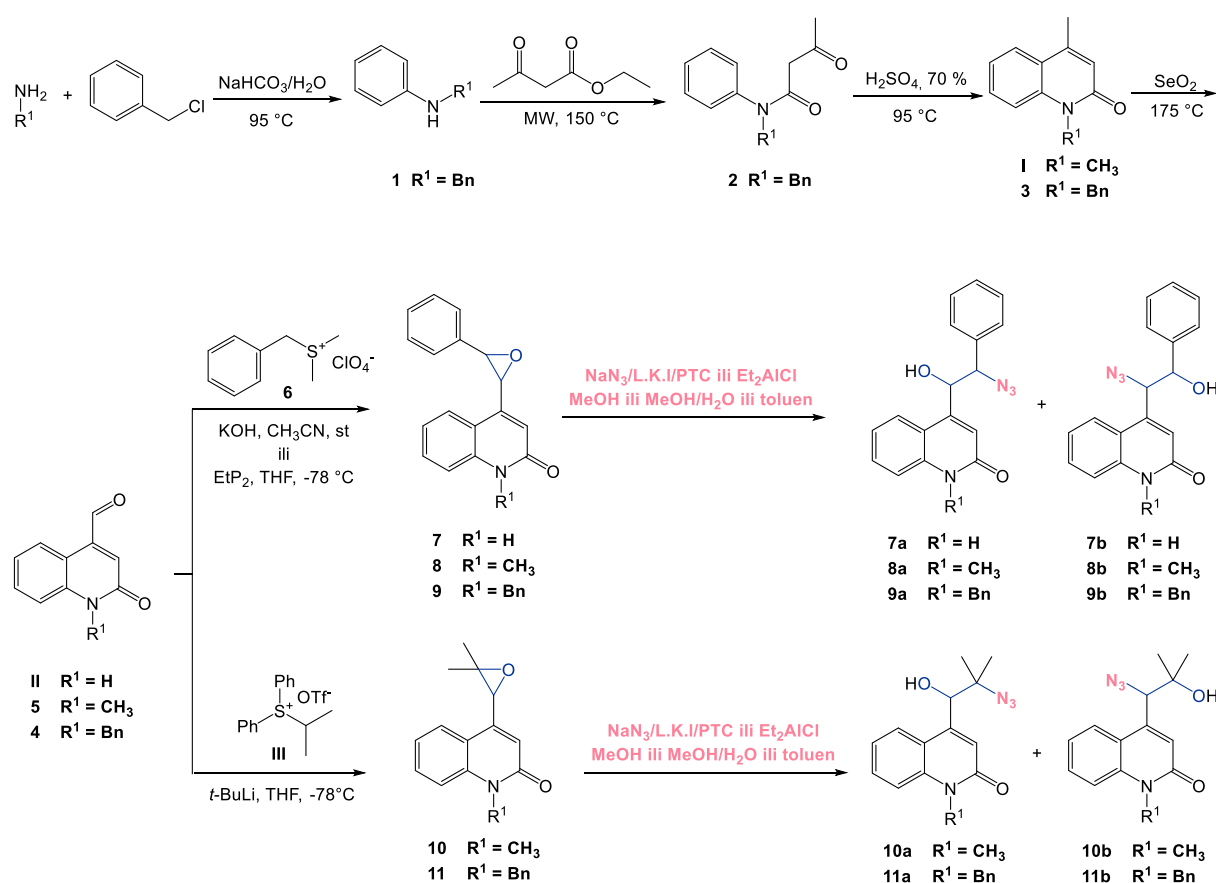
^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) δ/ppm : 22,91; 45,97; 64,95; 73,65; 115,71; 120,27; 121,28; 122,16; 125,50; 126,44; 126,58 (2C); 127,35 (2C); 128,85 (2C); 130,59; 136,02; 139,20; 145,45; 161,99.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

Svako istraživanje opisuje se kao aktivan, ustrajan i sustavan proces proučavanja određene materije s ciljem otkrivanja, tumačenja i pojašnjavanja činjenica. U kemiji, znanosti o materiji, postoje dva osnovna empirijska principa istraživanja od kojih jedan daje uvid u teoriju, a drugi traga za rješanjem postavljene teze. Glavna teza ovog istraživanja postavljena je na pretpostavci o sintetskom putu prirodnih spojeva marinoaziridina, opisanih na početku samog rada (slika 1). Naime, predložena retrosinteza prirodnog spoja provodi se korištenjem molekule epoksida, kao sintetskog intermedijera. Otvaranjem epoksidnog prstena reakcijom azidolize dobiva se zanimljiva struktura s azidnom funkcionalnom skupinom u β položaju od atoma kisika. Pripisana azidna funkcionalnost, u sljedećem koraku totalne sinteze opisanih prirodnih spojeva, omogućava formiranje aziridinskog prstena. Stoga je nastanak 1,2-azidoalkohola važan korak u sintezi opisanih prirodnih spojeva. Problem u ovako predloženoj totalnoj sintezi pojavio se tijekom provođenja reakcije azidolize. Ciljna molekula epoksida u kinolinonskom dijelu posjeduje iznimno polarnu amidnu vezu. Delokalizirani elektroni amidne veze smanjuju topljivost cjelokupne molekule što negativno utječe na provođenje reakcije azidolize. Derivatizacijom amidne veze nastaju strukturno izmijenjene molekule koje pokazuju izrazito bolju topljivost pa je prema tome provedeno preliminarno ispitivanje serije derivatiziranih višesupstituiranih epoksida u svrhu optimiziranja jednog od koraka totalne sinteze prirodnog spoja, kao i razvijanja metode odvajanja novosintetiziranih 2-kinolinonskih epoksida. U sintezi ciljnih molekula epoksida, koristile su se metode sintetsko-organske kemije. Tijekom reakcija pratilo se tankoslojnom kromatografijom i/ili tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti, a detaljna strukturna karakterizacija pripremljenih spojeva određena je analitičkim metodama poput NMR spektroskopije (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC), IR spektroskopije, spektrometrije masa visoke rezolucije (HR-MS) te su im na koncu određene točke taljenja.

4.1. Priprava polaznih materijala

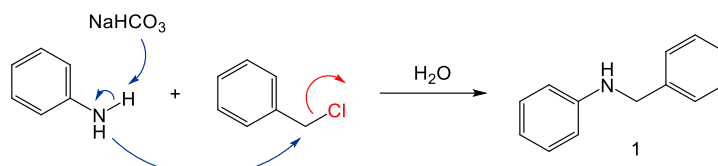
Kemijskom sintezom ciljane molekule iz relativno jednostavnih i jeftinih početnih reagenasa dostupnih u laboratoriju priređuju se potrebni polazni materijali, koji se kasnije mogu upotrijebiti kao sintetski međuprodukti u totalnim sintezama. Na shemi 16, prikazan je sintetski put priprave ciljnih molekula epoksida, kao i mogućnost otvaranja epoksidnog prstena u 1,2-azidoalkohole.



Shema 16. Sintetski put priprave i azidolize 2-kinolinonskih epoksida.

Sintetski put započinje S_N2 reakcijom između anilina i benzil-klorida u prisustvu NaHCO₃. Shemom 17 prikazana je reakcija koja započinje nukleofilnim napadom atoma dušika na ugljik metilenske skupine, pri čemu dolazi do pucanja veze između klora i ugljika. Klor, koji je dobra izlazna skupina, napušta mjesto nukleofilnog napada odnoseći sa sobom elektronski par koji je prethodno sudjelovao u stvaranju veze klor-ugljik. Reakcija se provodi u jednom koraku pri 95 °C, a NaHCO₃ nosi ulogu baze. Baza cijepa proton sa dušika u molekuli anilina, pa dušik

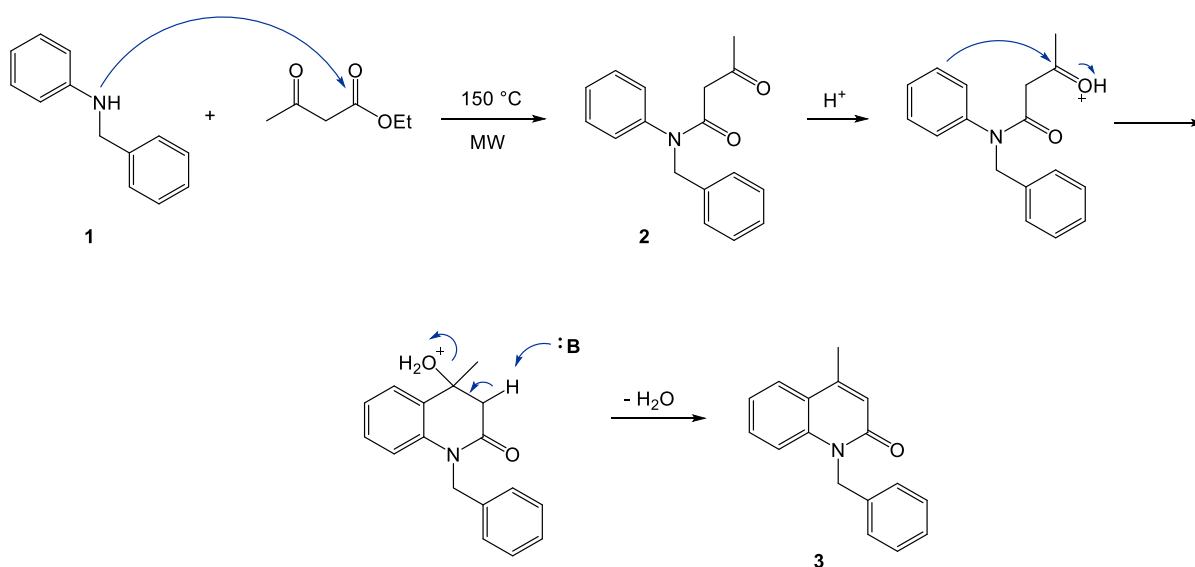
postaje dovoljno „aktiviran“ za nukleofilan napad na elektrofilni centar. Tijek ove reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala kloroform/etil-acetat = 30/1. Po završetku reakcije provedena je ekstrakcija i kromatografija na stupcu silikagela radi uklanjanja zaostalih, neizreagiranih početnih materijala. U konačnici je izoliran spoj **1** u dobrom prinosu od 76 %.



Shema 17. Mehanizam nastanka N-benzilanilina iz dostupnih reagensa anilina i benzil-klorida.

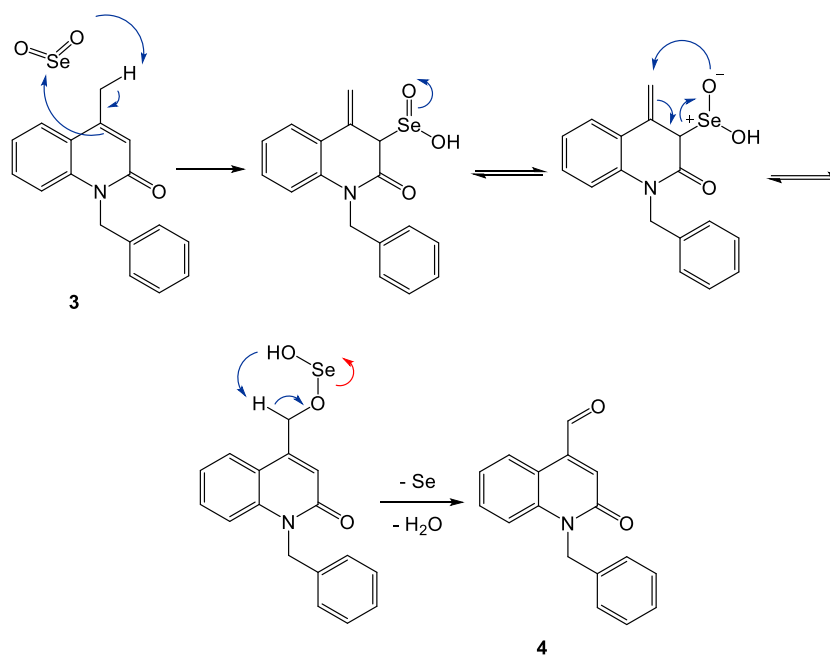
U drugom koraku sinteze benziliranog 2-kinolinonskog aldehida provedena je mikrovalno potpomognuta sinteza, a dobiveni spoj **2** podvrgnut je sljedećem sintetskom koraku bez pročišćavanja. Iako se korak u kojem nastaje spoj **3** u sintetskom svijetu može definirati kao elektrofilna aromatska supstitucija, sumarno gledano radi se o Knorrovoj sintezi. Knorrova sinteza jedna je od najpoznatijih metoda za pripravu kinolinonskih sustava, a regioselektivnost reakcije ovisi o temperaturi.⁸⁶ Za nastanak termodinamičkog produkta 2-kinolinona potreban je nukleofilan napad dušika na estersku skupinu etil-acetoacetata, što se postiže povišenjem temperature (iznad 140 °C).⁸⁶ Pri povišenim temperaturama Knorrova reakcija zahtjeva duže vrijeme odvijanja pa se kao rješenje nametnula mikrovalna sinteza. U odnosu na konvencionalnu sintezu, mikrovalna sinteza značajno skraćuje vrijeme trajanja kemijske reakcije (s nekoliko dana na nekoliko sati), smanjuje broj nusprodukata, pruža bolja iskorištenja te veću čistoću izoliranih produkata.⁸⁷ Do zagrijavanja reakcijske smjese tijekom mikrovalne sinteze dolazi zbog direktne interakcije molekula otapala, reagensa ili katalizatora, koji su prisutni u reakcijskom mediju, s MW zračenjem.⁸⁷ U našem slučaju provedena je mikrovalna sinteza bez otapala, u suvišku reagensa etil-acetoacetata koji je omogućio elegantno zagrijavanje reakcijske smjese. Reakcijska smjesa miješala se samo 1 sat, pri 150 °C, a tijekom reakcije praćen je HPLC metodom. Po završetku reakcije, suvišak etil-acetotaceta uparen je pod visokim vakuumom ($p = 0,01$ mmHg , $\theta = 45-50^{\circ}\text{C}$), a nastali produkt **2** cikliziran je u sljedećem stupnju reakcije. Korištenjem 70 % sumporne kiseline postiže se dovoljno kisela

sredina potrebna za potpunu konverziju spoja **2** u reakciji aromatske elektrofilne supstitucije uz eliminaciju vode. Konverzija spoja **2** određena je tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti, a samim time i kraj reakcije. Reakcija je zaustavljena nakon 1,5 sati dodatkom 6 mol/L otopine NaOH. Sirovi produkt pročišćen je na stupcu silikagela, a struktura i čistoća izoliranog spoja **3** potvrđene ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. Detaljan mehanizam provedene Knorrove sinteze u svrhu dobivanja termodinamičkog Knorrova produkta, prikazan je shemom 18.



Shema 18. Mehanizam nastanka 2-kinolinona u dvo-stupanjskom procesu.

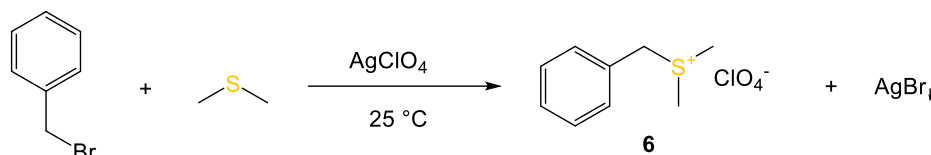
U posljednjem sintetskom koraku provedena je selektivna oksidacija aktivirajuće metilne skupine spoja **3** pomoću selenijevog dioksida bez upotrebe otapala u zatvorenom sustavu pri 175 °C. Provedena reakcija literaturno je poznata pod nazivom Rileyeva oksidacija, a mehanizam nastanka spoja **4** prikazan je shemom 19.⁸⁸ Kao što je vidljivo, reakcija započinje napadom dvostruke veze na elektrofilni selenijev centar, točnije Alder-enovom [4+2] cikloadicijom. Stvaranjem nove σ -veze dolazi do [1,5] sigmatropnog pomaka alilnog vodika čime nastaje alilna selenska kiselina.⁸⁹ U sljedećem koraku reakcije dolazi do [2,3] sigmatropne pregradnje, čemu slijede eliminacija vode i selena te nastanak konačnog produkta.⁸⁹ Obradom reakcijske smjese i čišćenjem spoja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je aldehid **4** uz visok prinos od 96 %. Struktura spoja **4** potvrđena je ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom.



Shema 19. Mehanizam Rileyeve oksidacije.

Metilirani **5** 2-kinolinonski aldehid pripravljen je također pomoću Rileyeve oksidacije iz odgovarajućeg polaznog materijala **I**, prethodno sintetiziranog u *Laboratoriju za kiralne tehnologije Instituta Ruđer Bošković* s ciljem provođenja drugih istraživanja. Spoj **5** dobiven je u reakciji bez upotrebe otapala u zatvorenom sustavu pri 175 °C s prinosom od 63 %. Lošija konverzija ovog derivata u odnosu na spoj **4** zapravo i ne čudi obzirom na strukturnu prirodu, odnosno dodatnu metilnu skupinu na ovom derivatu. Naime, amidna veza u kinolinonskom prstenu „zaštićena“ je metilom koji također može oksidirati i/ili smanjiti mogućnost oksidacije ciljane metilna skupine. Amidna veza u kinolinonskom dijelu molekule značajno je čvršća jer je supstituent na dušikovu atomu, metil, loša elektron-odvlačeća skupina.

U svrhu generiranja disupstituiranih epoksida priređena je sulfonijeva sol **6** reakcijom nukleofilne supstitucije, iz komercijalno dostupnih reagensa, benzil-bromida, dimetil-sulfida te srebrova perklorata (shema 20). Jednostavnom obradom reakcijske smjese, koja se sastojala od uparavanja te trituiranja dietil-eterom, dobiven je spoj **6** s visokim prinosom od 79 %.



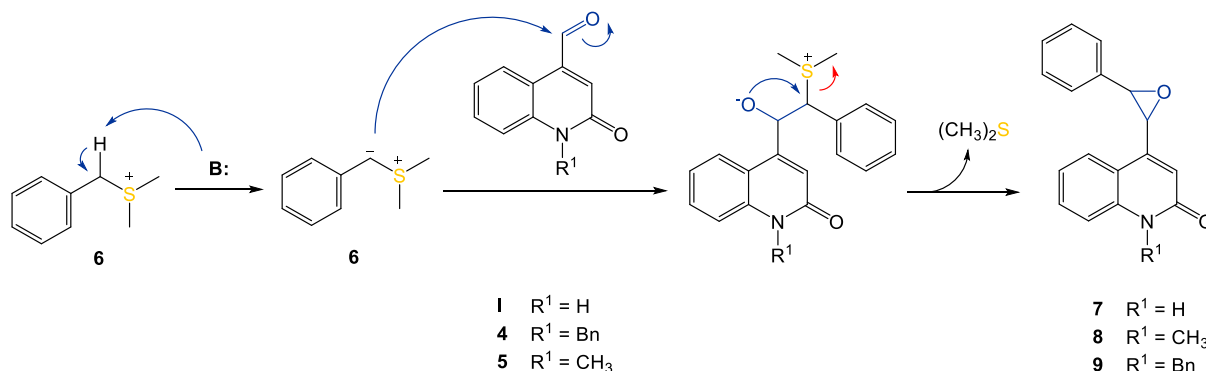
Shema 20. Sintetski put dobivanja benzil(dimetil)sulfonijevog perklorata 6.

4.2. Priprava 2-kinolinonskih epoksida

Johnson-Corey-Chaykovsky reakcija najpoznatija je stereoselektivna sintetska metoda za pripravu epoksida iz karbonilnih spojeva.⁴¹ Nastanak nove C-C veze i formiranje tročlanog heterocikličkog prstena opisan je reakcijom između sumpornog ilida i karbonilnog spoja, točnije aldehida. Generiranje sumpornog ilida postiže se korištenjem jake baze koja cijepanjem protona na ugljiku u α položaju od sumpora, čini sumpor formalno pozitivno nabijenim, a ugljik odličnim nukleofilom, spremnim za napad na karbonilni ugljikov atom.

Disupstituirani 2-kinolinonski epoksidi priređeni su Johnson-Corey-Chaykovsky reakcijom pomoću benzil(dimetil)sulfonijevog perklorata **6**. Mehanizam Johnson-Corey-Chaykovsky reakcije započinje generiranjem benzil(dimetil)sulfonijevog ilida, koji nukleofilnom adicijom napada karbonilni ugljik 2-kinolinonskih aldehida **4-5**, **II**. Elektronski par dvostruke veze pri tome odlazi na atom kisika čime dolazi do formiranja alkoksidnog iona. Posljednji korak mehanizma opisan je ciklizacijom čime dolazi do formiranja epoksidnog prstena te posljednično dimetil-sulfida (shema 21). Uvjeti provođenja reakcije (otapalo, temperatura, vrijeme) ovisili su o izboru baze pa je prema tome provedeno nekoliko različitih metoda priprave disupstituiranih epoksida. Derivat **8** priređen je prema općenitim postupcima 1 i 2, a glavna varijabla koja se mijenjala bila je baza. Prva provedena reakcija epoksidacije započela je generiranjem sumpornog ilida pomoću fosfazenske baze pri $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ u THF-u. Dodavanje baze u otopinu sulfonijeve soli **6** bilo je postepeno te je uočena promjena boje, što je pokazatelj nastanka ilida. Aldehid **5** dodan je u reakcijsku smjesu s malim vremenskim odmakom te je reakcija miješana 4 sata pri $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, a nastanak produkta utvrđen je TLC-om i HPLC-om. Zbog prisutnosti baze u reakcijskoj smjesi, zaustavljanje reakcije zahtijevalo je dodatak vode pa je po završetku reakcije provedena ekstrakcija s diklormetanom. Reakcijska smjesa dodatno je isprana zasićenom otopinom natrijevog klorida, ekstrahirana još nekoliko puta te postavljena na kromatografsku kolonu s ciljem izolacije čistog produkta **8**. Epoksidacija

pomoću kalijevog hidroksida provedena je pri sobnoj temperaturi u bezvodnom acetonitrilu. Kalijev hidroksid omogućio je generiranje ilida kao i fosfazenska baza te je također uočena promjena boje tijekom dodatka baze. U reakcijsku smjesu dodan je aldehid **5**, a reakcija je ostavljena da se miješa 24 h kako bi se osigurao pozitivan ishod i nastanak željenog epoksida. TLC-om je utvrđen nastanak produkta, a reakcija je ponovno zaustavljena dodatkom vode. Reakcijska smjesa obrađena je prema općenitom postupku 1. Struktura i čistoća izoliranih spojeva **8** potvrđene su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. Najbolji prinos postignut je korištenjem fosfazenske baze pri $-78\text{ }^\circ\text{C}$ te je iznosio 79 %. U reakciji s kalijevim hidroksidom postignut je neočekivano visok prinos od 74 %. Proces provođenja epoksidacije s fosfazenskom bazom puno je složeniji jer zahtjeva niske temperature tijekom izvođenja reakcije. Usporedivši nabavnu cijenu navedenih baza te neznatnu razliku u iskorištenju, reakcije pripreve preostalih epoksida provedene su korištenjem kalijevog hidroksida. Epoksid **9** priređen je iz aldehida **4** i sulfonijeve soli **6** prema općenitom postupku 1, a epoksid **7** iz prethodno priređenog aldehida **II** u *Laboratoriju za kiralne tehnologije Instituta Ruđer Bošković* i sulfonijeve soli **6**.



Shema 21. Mehanizam Johnson-Corey-Chaykovsky reakcije.

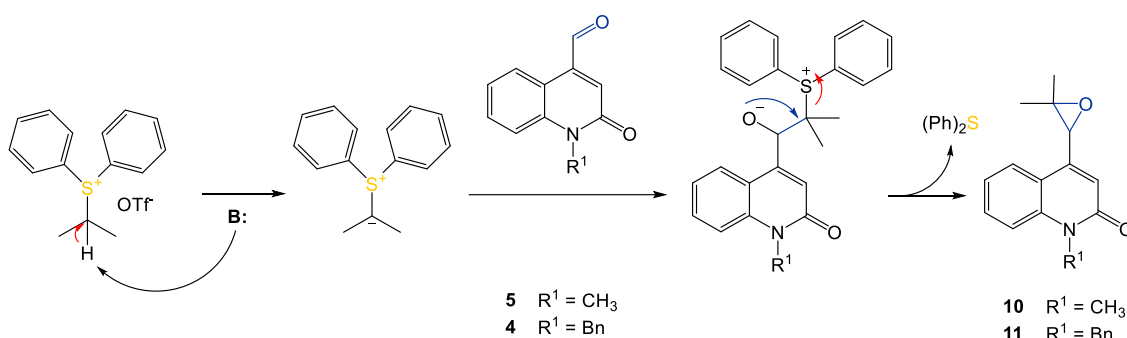
Dijastereoselektivnost reakcija određena je ^1H NMR spektroskopijom te je uočeno da baza nema bitan utjecaj na dijastereoselektivnost epoksidacije. U svim slučajevima prevladava *trans* izomer, što se u nastavku ovog rada pokazalo kao pozitivan rezultat. Naime, disupstituirani 2-kinolinonski epoksidi posjeduju dva kiralna centra, odnosno 4 enantiomera (2 para dijastereoizomera) (slika 2). Daljnje rukovanje smjesom izomera potencijalno je predstavljalo problem budući da pripravljene molekule epoksida podvrgavamo reakcijama azidolize. U tablici 2 prikazani su dobiveni rezultati iskorištenja provedenih reakcija, kao i omjeri *cis/trans* izomera.

Tablica 2. Iskorištenja i dijastereoselektivnosti provedenih reakcija epoksidacije korištenjem benzil(dimetil)sulfonijeve soli 6.

spoj	postupak	R ¹	η/%	cis/trans
7	OP1	H	80	6/94
8	OP2	Me	79	5/95
9	OP1	Bn	74	4/96

*OP1 = općeniti postupak 1; OP2 = općeniti postupak 2

Trisupstituirani 2-kinolinonski epoksidi priređeni su Johnson-Corey-Chaykovsky reakcijom pomoću isopropil(difenil)sulfonijevog triflata **III** prethodno sintetiziranog u *Laboratoriju za kiralne tehnologije Instituta Ruđer Bošković* (shema 22) prema općenitom postupku 3.



Shema 22. Sintetski put pripreve trisupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida **10-11**.

Mehanizam reakcije istovjetan je prethodno opisanome, a jedina razlika definirana je strukturom sumpornog ilida. Isopropil(difenil)sulfonijev triflat **III** sadrži dvije metilne skupine vezane na atom ugljika u α položaju od atoma sumpora, a pucanjem veze ugljik-vodik nastaje željeni ilid. Baza *tert*-butillitij, čija pK_a vrijednost iznosi oko 50, pokazala se kao iznimno dobrim izborom obzirom na kiselost protona. Naime, proton kojeg je potrebno odcijepiti slabo je kiseo budući da se nalazi na tercijarnom ugljikovom atomu. Reakcije pripreve ilida pomoću *t*-BuLi provedene su u inertnoj atmosferi u struji argona pri -78 °C zbog iznimne reaktivnosti ove baze. Isopropil(difenil)sulfonijev triflat **III** suspendiran je u bezvodnom tetrahidrofuranu, a u ohlađenu suspenziju dodana je baza. Iznimno je bilo bitno da temperatura tijekom provođenja ove reakcije bude između -78 °C i -50 °C kako ne bi došlo do raspada ilida. Dakle, sulfonijev

ilid generiran iz isopropil(difenil)sulfonijevog triflata, zahtjeva ekstremnije uvjete za uspješno provođenje reakcije epoksidacije. Reakcijske smjese miješane su 4 sata pri $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tijek reakcija pratio se tankoslojnom tekućinskom kromatografijom u sastavu otapala diklormetan/metanol = 25/1, a dodatkom vode reakcije su zaustavljene. Ekstrakcijom u nekoliko vrsta otapala te kromatografijom na stupcu silikagela izolirani su spojevi **10-11** s prinosima od 33 %, odnosno 44 %. Struktura i čistoća izoliranih spojeva **10-11** potvrđene su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. Spektri dobivenih spojeva nalaze se u dodatku.

4.3. Regioselektivno otvaranje prstena 2-kinolinonskih epoksida

Posljednja faza prvog dijela istraživanja započela je nakon provedene pripreme polaznog materijala te uspješne sinteze željenih epoksida. U toj fazi je bilo potrebno pronaći najbolje reakcijske uvjete za postizanje regioselektivnog otvaranja epoksidnog prstena u azidoalkohole. Dosadašnje poznavanje kemije epoksida ukazivalo je na veliku sposobnost otvaranja prstena korištenjem azidnih reagensa u reakcijama nukleofilne supstitucije. Nedavna istraživanja ovakvih tipova reakcija sugerirala su da se visoka regioselektivnost postiže variranjem reakcijskih uvjeta te pomnim odabirom azidnog reagensa.⁸ Literaturnim pregledom dostupnih azidnih reagensa, uočena je iznimna moć natrijevog azida, pa je prema tome upravo on odabran kao prvi reagens za provođenje reakcija azidolize.⁸ U obzir je uzeta komercijalna dostupnost reagensa, nabavna cijena, zahtjevnost rukovanja te ekološka prihvatljivost. Reakcije azidolize provedene su pri povišenim temperaturama u kiselim i jako kiselim reakcijskim uvjetima, a kao otapala odabrani su iznimno polarni sustavi budući da je topljivost određenih epoksida oslabljena amidnom vezom. Kao drugi azidni reagens odabran je dietilaluminijev azid, kojeg je bilo potrebno generirati prije provođenja same reakcije azidolize.

A) Azidoliza disupstituiranih epoksida (7, 8, 9)

Literaturno je poznato da se molekule epoksida koje sadrže manji broj supstituenata prevode u željene azidoalkohole s većim prinosima te uz bolju regio-kontrolu.⁹⁰ Budući da je bilo potrebno pronaći najbolje uvjete za regioselektivnim otvaranjem višesupstituiranih 2-kinolinonskih epoksidnih prstena, ispitivanje je započeto reakcijama azidolize disupstituiranih epoksida. Reakcije azidolize provedene su korištenjem natrijevog azida te dietilaluminijevog azida u zatvorenoj ampuli pri $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, odnosno pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tijek reakcija pratio se tankoslojnom

tekućinskom kromatografijom u sustavu otapala diklormetan/metanol = 25/1. Reakcije su miješane sve dok se odabranom metodom nije utvrdio nastanak produkta. Čak i nakon završetka reakcije, u nekim slučajevima primijećena je velika koncentracija neizreagiranog epoksida. Reakcijske smjese ekstrahirane su diklormetanom te po potrebi filtrirane preko celita, radi uklanjanja zaostalih reagensa (Lewisova kiselina, katalizator). Sirovi produkti pročišćeni su na kromatografskim kolonama pomoću *flash* silikagela, a čistoća i struktura dobivenih azidoalkohola potvrđene su ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom. U tablici 3 prikazani su reakcijski uvjeti pojedine reakcije azidolize, kao i postignute konverzije te omjer dobivenih regioizomera.

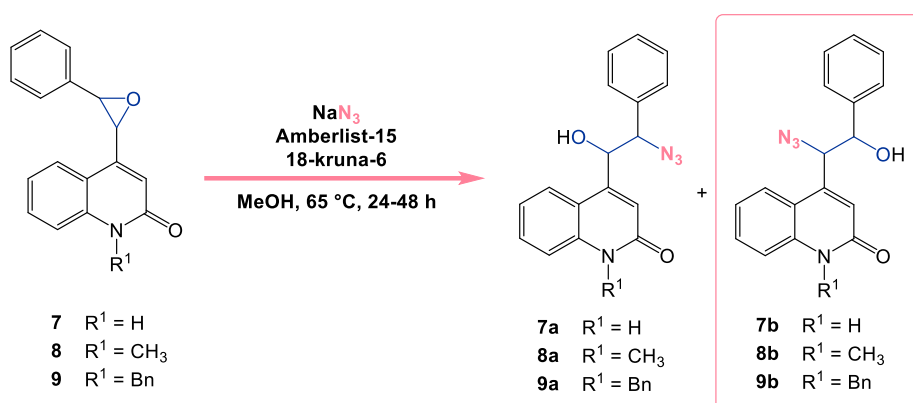
Tablica 3. Prikaz reakcijskih uvjeta i dobivenih rezultata nakon provedenih reakcija azidoliza disupstituiranih epoksida.

reakcija	spoj	Nu	otapalo	T/ °C	CAT.	L. K.	t/h	^a konverzija	a/b
1	7	NaN ₃	MeOH	65	/	NH ₄ Cl	24	>90	19/81
2	7	NaN ₃	MeOH	65	18-kruna-6	NH ₄ Cl	48	>90	25/75
3	7	NaN ₃	MeOH/H ₂ O	65	18-kruna-6	NH ₄ Cl	48	60	41/59
4	7	NaN ₃	MeOH	65	18-kruna-6	Amberlist-15	48	>90	14/86
5	7	NaN ₃	/	85	/	SiO ₂	48	37	>95
6	8	NaN ₃	MeOH	65	/	NH ₄ Cl	24	80	11/89
7	8	NaN ₃	MeOH	65	18-kruna-6	NH ₄ Cl	48	>90	8/92
8	8	NaN ₃	MeOH/H ₂ O	65	18-kruna-6	NH ₄ Cl	48	>90	46/54
9	8	NaN ₃	MeOH	65	18-kruna-6	Amberlist-15	48	>90	19/81
10	8	NaN ₃	/	85	/	SiO ₂	48	76	>95
11	9	NaN ₃	MeOH	65	/	NH ₄ Cl	24	90	12/84
12	9	NaN ₃	MeOH	65	18-kruna-6	NH ₄ Cl	24	>90	>95
13	9	NaN ₃	MeOH/H ₂ O	65	18-kruna-6	NH ₄ Cl	48	56	11/89
14	9	NaN ₃	MeOH	65	18-kruna-6	Amberlist-15	24	83	15/85
15	9	NaN ₃	/	85	/	SiO ₂	24	12	23/77
16	9	Et ₂ AlN ₃	toluen	s.t.	/	/	72	7	<90

^akonverzija reakcije određena je ¹H NMR spektroskopijom.

Dobiveni rezultati ukazuju na to da se disupstituirani epoksidi bez većih problema otvaraju u svim navedenim uvjetima. Najbolji prinosi, odnosno najbolje konverzije, postižu se u reakcijama s natrijevim azidom u prisustvu Lewisove kiseline (NH₄Cl ili Amberlist-15) i 18-kruna-6-etera s ulogom katalizatora, a kao otapalo korišten je metanol (shema 23). Premda je topljivost anorganskih soli (Lewisove kiseline i katalizatora) u organskim otapalima poprilično

slaba, podvrgavanjem reakcijske smjese ultrazvučnoj kupelji tijekom provođenja reakcija, postignuta je bolja topljivost te je na taj način omogućen nukleofilan napad azidnog iona na epoksidni prsten. Lošija konverzija postignuta je korištenjem dietilaluminijevog azida, a razlog tome može biti slabija topljivost 2-kinolinonskog epoksida u toluenu. Osim toga, generiranje azida zahtijevalo je ekstremnije uvjete, a reakcija je provedena pri sobnoj temperaturi.



Shema 23. Azidoliza disupstituiranih epoksida uz visoku regio-kontrolu.

Regioselektivnost provedenih reakcija azidoliza, određena je mehanizmom same reakcije te steričkim i induktivnim utjecajem. Otvaranjem epoksidnog prstena dobivena je smjesa regioizomera azidoalkohola s velikim udjelom **b** izomera. Istaknula bih svakako reakcije provedene u iznimno kiselim uvjetima (Amberlist-15 nosi ulogu Lewisove kiseline) u kojima se postiže vrlo dobra konverzija, kao i regio-kontrola. Amberlist-15 predstavlja heterogeni kiseli katalizator sklon recikliranju pa ga to čini vrlo privlačnim reagensom. No, uspoređujući dobivene rezultate reakcija 1 i 4, odnosno 6 i 9 te 11 i 14, može se uočiti neznatna razlika u omjeru dobivenih regioizomera pa je prema tome upotreba reakcijskih uvjeta u reakcijama 1, 6 i 11 bila dovoljna za postizanje dobre regioselektivnosti. Drugim riječima, regioselektivno otvaranje epoksidnog prstena disupstituiranog 2-kinolinonskog epoksida moguće je i u blago kiselim uvjetima neovisno o supstituentu na dušikovu atomu u 2-kinolinonskom prstenu.

Vrijeme potrebno za provođenje reakcija azidoliza predstavljalo je najveći problem. Naime, većina reakcija neovisno o reakcijskim uvjetima, miješane su 24 sata i više te nam niti jedna od navedenih metodologija nije omogućila skraćivanje vremena provođenja reakcije azidolize. Iz toga se može zaključiti da azidni ion u natrijevom azidu, nije dovoljno reaktivan

pa je poželjno koristiti reaktivniji i/ili selektivniji reagens, primjerice dietilaluminijev azid uz varijaciju sustava otapala.

Reakcije 5, 10 i 15 provedene su u zatvorenoj ampuli bez utjecaja otapala pomoću silicijevog dioksida. Ova reakcija ulijevala je veliku nadu, jer kao što smo već naveli glavni nedostatak naših spojeva bila je slabija topljivost. Prema dostupnoj literaturi, natrijev azid u prisustvu silike postiže iznimno dobre rezultate s visokom regio-kontrolom. Radi se zapravo o mehanokemijskom pristupu u kojem miješanjem reakcijske smjese pri povišenim temperaturama dolazi do kemijske reakcije bez otapanja azidnog iona. Provedena reakcija bez upotrebe otapala miješala se više od 24 sata pomoću magneta. Iz dobivenih rezultata uočena je niska konverzija pa prema tome provođenje azidolize bez otapala pomoću SiO₂, u ovom slučaju nije rezultiralo pozitivnim ishodom. Za postizanje bolje konverzije reakciju bi trebalo ispitati u mehanokemijskom mlinu.

B) Azidoliza trisupstituiranih epoksida (10,11)

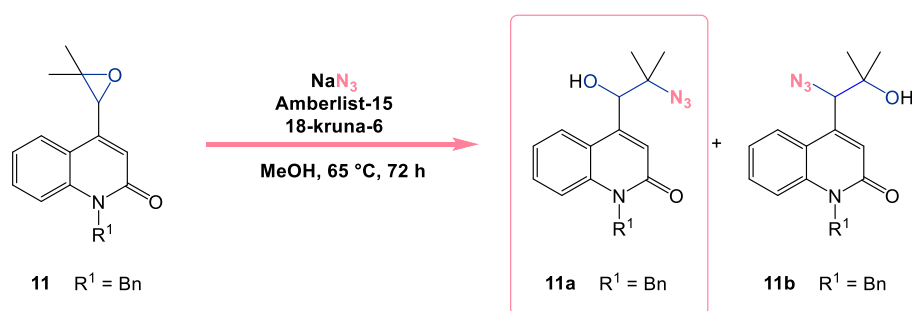
Provođenje azidolize trisupstituiranih epoksida predstavljalo je najveći pothvat ovog rada. Naime, reaktivnost višesupstituiranih epoksida smanjena je u odnosu na epokside malih molekulskih masa, pa ih je samim time teže otvoriti.⁹⁰ Reakcije azidolize spoja **11** provedene su analogno reakcijama otvaranja prstena disupstituiranih epoksida. Dobiveni rezultati prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Prikaz reakcijskih uvjeta i dobivenih rezultata nakon provedenih reakcija azidoliza trisupstituiranih epoksida.

reakcija	spoj	Nu	otapalo	T/ °C	CAT.	L. K.	t/h	^a konverzija	a/b
17	10	NaN ₃	MeOH	65	/	NH ₄ Cl	72	60	56/44
18	11	NaN ₃	MeOH	65	/	NH ₄ Cl	72	39	55/45
19	11	NaN ₃	MeOH	65	18-kruna-6	NH ₄ Cl	24	5	56/44
20	11	NaN ₃	MeOH/H ₂ O	65	18-kruna-6	NH ₄ Cl	48	27	71/29
21	11	NaN ₃	MeOH	65	18-kruna-6	Amberlist-15	24	>90	>95
22	11	NaN ₃	/	85	/	SiO ₂	48	23	84/16
23	11	Et ₂ AlN ₃	toluen	s.t.	/	/	72	/	/

^akonverzija reakcije određena je korištenjem NMR spektroskopije.

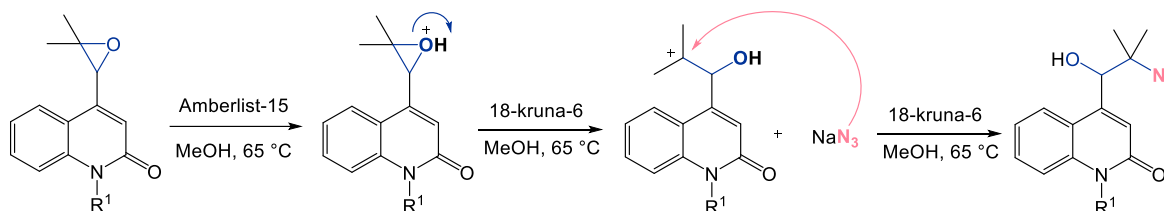
Potaknuto dobrim prinosima iz prethodno opisanih reakcija azidoliza, postavljeno je nekoliko analognih reakcija azidoliza spoja **11** i praćeni su dobiveni rezultati. Kao što je i bilo za očekivati, prinos ovih reakcija bio je lošiji, kao i regioselektivnost. Najlošije iskorištenje dobiveno je u reakciji sa katalizatorom 18-kruna-6 i amonijevim kloridom u metanolu. Razlog toga vjerojatno je lošija obrada reakcije jer poučeni prethodnim primjerima dodatak 18-kruna-6 etera pozitivno djeluje na ishod reakcije. Uloga 18-kruna-6 etera jest olakšavanje nukleofilnog napada azidnog iona, na način da privlači atom natrija na sebe. Elegantnije rečeno, atom natrija ulazi u šupljine kruna etera, odnosno ulazi u heterociklički prsten i uz pomoć kisikovih atoma dolazi do koordinacije. Atomi kisika stabiliziraju pozitivan naboj atoma natrija te se smanjuje mogućnost sparivanja azidnog i natrijevog iona. Slobodni azidni ion na taj način ima veću šansu za napad na epoksidni prsten. Nadalje, u reakciji provedenoj u sustavu otapala metanol/voda = 1/1, dobivena je visoka regio-kontrola, ali nisko iskorištenje. Sukladno tome odbačeni su navedeni reakcijski uvjeti. Reakcija provedena u jako kiselom mediju pokazala se definitivno najboljom metodologijom za otvaranje spoja **11**. Korištenjem Amberlista-15 kao Lewisovog katalizatora postignuta je najbolja konverzija, čak preko 90 % (shema 24). U tom slučaju postignuta je i iznimno visoka regio-kontrola, odnosno omjer regioizomera bio je veći od 90 %. Reakcija azidolize provedena pomoću dietilaluminijevog azida nije pokazala pozitivan ishod.



Shema 24. Azidoliza trisupstituiranog 2-kinolinonskog epoksidu u uvjetima najbolje regio-kontrole.

Prema dobivenom rezultatu može se uočiti dosljednost odnosa između mehanizma reakcije i pH vrijednosti medija u kojem se provodila reakcija. Drugim riječima, mehanizam definira nastanak određenog regioizomera, a pH definira mehanizam.⁹¹ Samim time potvrđena je literaturno poznata činjenica koja kaže da se epoksidni prsten otvara prema S_N1 mehanizmu u

kiselim reakcijskim uvjetima.⁹⁰ Azidni ion u takvim reakcijskim uvjetima napada višesupstituirani C-atom, pa u reakcijskoj smjesi prevladava **a** izomer (shema 25).



Shema 25. Mehanizam otvaranja epoksidnog prstena u kiselim reakcijskim uvjetima (S_N1).

U slučaju spoja **11**, provedena je također reakcija bez upotrebe otapala mehanokemijskim pristupom radi provjere i usporedbe s rezultatima dobivenim u reakcijama 5, 10 i 15. Nakon obrade i izolacije dobivenog produkta određen je prinos reakcije 22. Usporedivši ga s prinosom reakcije 5, u kojoj smo otvarali analogni derivat 2-kinolinonskog prstena, dolazimo do zanimljive spoznaje. Reakcije provedene bez utjecaja otapala pokazale su nelogičnost konverzije budući da je prinos reakcije 5 iznosio svega 12 %. Regioselektivnost reakcije iznimno je visoka kao što je i bilo za očekivati prema dostupnim literaturnim podacima. Na kraju je ipak odlučeno odbaciti ovu metodologiju jer je zaostalo dosta polaznog materijala.

Azidoliza spoja **10** provedena je reakcijom između natrijevog azida i odgovarajućeg epoksida pomoću amonijevog klorida u čistom metanolu. Prinos provedene reakcije bio je zadovoljavajući. Postignuta regio-kontrola nije bila dobra budući da je nakon kromatografskog čišćenja dobivena smjesa regioizomera u omjeru 56/44. Ispitivanje otvaranja prstena ovog epoksida potrebno je nastaviti prema prethodno dobivenim podacima u sastavu s Amberlistom-15 kao Lewisovom kiselinom te dodatkom 18-kruna-6 etera. Poželjno bi bilo ispitati uvjete regioselektivnog otvaranja prstena korištenjem nekog drugog azidnog reagensa.

Reakcije azidolize trisupstituiranih epoksida zahtijevale su duže vrijeme odvijanja što je iznimno zahtjevno i nepoželjno. Premda su dobiveni dobri rezultati u većini slučajeva, ispitivanje regioselektivnog otvaranja pojedinih epoksida valjalo bi ponoviti. Reakcijsko vrijeme od 72 sata ne može se prihvatiti kao „dobra“ metodologija budući da je provođenje takvih reakcija neekonomično i prije svega nepraktično. Vrijeme provođenja azidolize mogli

bismo smanjiti korištenjem reaktivnijeg i/ili selektivnijeg reagensa u polarnijem sustavu otapala, kao i upotrebom različitih anorganskih soli s ulogom katalizatora.

4.4. Odvajanje enantiomera 2-kinolinonskih epoksida

Kiralne i akiralne interakcije između analita i kiralnog selektora složeni su fenomen koji opisuje kiralno prepoznavanje na polisaharidnim kiralnim nepokretnim fazama.⁸⁰ Vrlo je teško predvidjeti koji će kiralni selektor pojedine kiralne nepokretne faze odijeliti enantiomere. Odjeljivanje enantiomera primjenom kiralnih nepokretnih faza jest dinamički proces reverzibilnog nastajanja diastereomernih kompleksa između otopljenog kiralnog analita s kiralnim selektorom, koji je fizički adsorbiran ili kovalentno vezan na sferični porozni silikagel.⁸⁰ Razlika stabilnosti nastalih kompleksa fizikalna je osnova na kojoj se temelji različito stereoselektivno zadržavanje u kromatografskom sustavu. Enantiomer koji pravi manje stabilni kompleks kraće se zadržava na koloni i prvi se ispire s nje. Stoga da bi se opazilo odvajanje enantiomera, nastali diastereomerni kompleksi moraju se dovoljno razlikovati u slobodnoj energiji.⁸¹ Mnogobrojna istraživanja pokazala su da interakcijska svojstva okoline u kojoj se odvija kiralno prepoznavanje ovisi o sastavu pokretne faze. Čak i najmanja promjena u kromatografskom sustavu utječe na kiralno prepoznavanje, odnosno kromatografske parametre.⁸¹ Iz tog razloga potrebno je odabrati nekoliko kolona i provesti ispitivanje. U obzir je potrebno uzeti važnost pokretne faze te ostale kromatografske parametre, kao i strukturu kiralnog selektora. Faktor zadržavanja enantiomera k pokazuje selektivnost, odnosno selektivno ili neselektivno vezanje enantiomera na kiralnu nepokretnu fazu, dok separacijski faktor α opisuje razliku u afinitetu pojedinih enantiomera i pokretne faze za interakcijska mjesta na kiralnoj nepokretnoj fazi. Dakle, selektivnost kolone prema pojedinom paru enantiomera i pokretnoj fazi definiran je separacijskim faktorom, α . Faktor razlučivanja R_s opisuje efikasnost i selektivnost odjeljivanja enantiomera.⁷⁷

U ovom dijelu diplomskog rada ispitani su uvjeti razdvajanja enantiomera 2-kinolinonskih epoksida **7-11** na polisaharidnim kiralnim nepokretnim fazama utemeljenim na derivatima amiloze i celuloze primjenom visoko djelotvorne tekućinske kromatografije. Sintetizirani epoksidi **7-11** mogu se podijeliti u dvije skupine prema broju supstituenata vezanih na tročlanom prstenu. Disupstituirani epoksidi **7-9** zapravo su smjese diastereoizomera od čega

je udio *cis* izomera gotovo zanemariv. *Cis* i *trans* izomeri disupstituiranih analita **7-9** nisu uspješno odjeljeni akiralnom kromatografijom na stupcu silikagela, stoga je mogućnost odjeljivanja njihovih enantiomera istražena na uzorcima dijastereomernih smjesa. S druge strane trisupstituirani epoksidi **10-11** opisani su jednim enantiomernim parom, što je prikazano u tablici 5. U ispitivanju su kao nepokretne faze korištene polisaharidne kiralne kolone japanske tvrtke *Daicel Chemical Industries*, tržišnih imena *Chiralpak AD* (**KNF-1**), *Chiralpak AS* (**KNF-2**), *Chiralcel OJ* (**KNF-3**) i *Chiralcel OD* (**KNF-4**). Budući da su predložene nepokretne faze osjetljive na većinu organskih otapala, kao prvi izbor pokretne faze odabran je sustav otapala heksan/*i*-propanol = 9/1 uz protok od 1 ml min⁻¹.

Tablica 5. Stereoizomerni sastav sintetiziranih 2-kinolinonskih epoksida **7-11**.

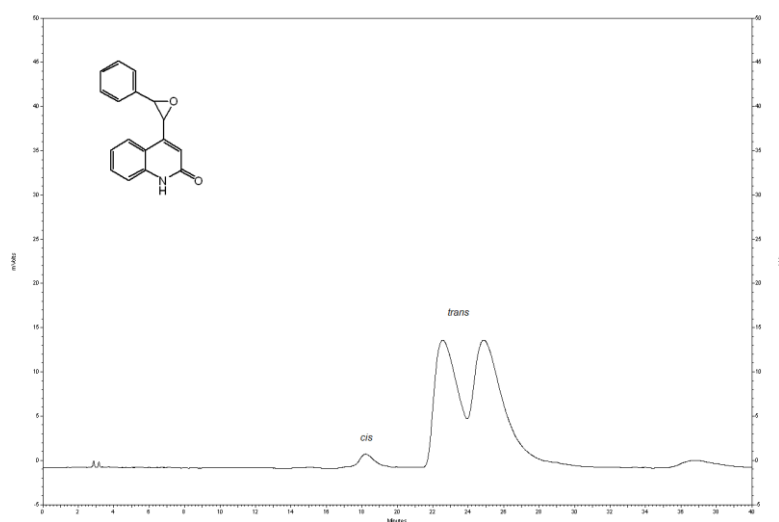
analiti	stereoizomerni sastav
7	<i>cis/trans</i>
8	<i>cis/trans</i>
9	<i>cis/trans</i>
10	enantiomeri
11	enantiomeri

U prvoj fazi provedena su preliminarna istraživanja razdvajanja enantiomera novosintetizirane serije disupstituiranih i trisupstituiranih epoksida na nepokretnoj fazi *Chiralpak AD* (**KNF-1**). Karbamatne polarne skupine opisane su kao glavna kiralna adsorbirajuća mjesta zbog toga što stupaju u interakciju s analitom stvarajući vodikove veze preko NH i C=O skupina te dipol-dipol interakcije preko C=O skupina.⁸⁴ Aromatske skupine omogućuju π - π interakcije s analitom.⁸⁴ Prisutnost dviju metilnih skupina na fenilkarbamatnoj jedinici kiralnog selektora povećava elektronsku gustoću na kisiku karbonilne skupine i dušikovom atomu, što za posljedicu može dati snažnije vodikove veze preko atoma kisika ili slabije preko atoma dušika kiralnog selektora.⁹¹ Potencijalna vodikova veza između kiralnog selektora i serije analita **7-11** može se ostvariti interakcijom preko NH skupine kiralnog selektora s C=O skupinom ili atomima kisika u epoksidnom prstenu. U slučaju spoja **7**, dodatna vodikova veza može se ostvariti interakcijom preko C=O skupine kiralnog selektora i slobodne NH skupine u 2-kinolinonskom prstenu. Nekovalentna intermolekulska interakcija vodikova veza značajno utječe na strukturu tj. konformaciju molekule o kojoj ovisi inkluzija analita u kiralnu šupljinu nepokretne faze. Uz vodikovu vezu, funkciju kontroliranja inkluzije analita u kiralne šupljine

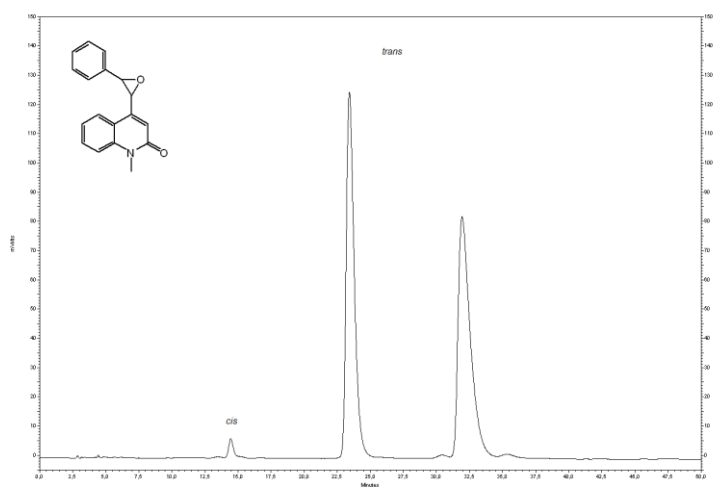
nepokretne faze imaju i dvije metilne skupine na fenilkarbamatoj jedinici, kao i fizikalno-kemijska svojstva pokretne faze, budući da derivati polisaharida uz različita otapala pokazuju različit stupanj bubrenja (*engl.* swelling), a to neposredno utječe na veličinu i oblik kiralne šupljine.⁸¹⁻⁸⁴

Kiralno prepoznavanje serije enantiomera **7-11** na koloni *Chiralpak AD* razlikuje se što upućuje na to da skupina vezana na polarnu amidnu vezu ima veliki utjecaj na mehanizam kiralnog prepoznavanja. U slučaju kada polarna amidna veza nije derivatizirana, kao kod *trans* izomera analita **7**, zabilježeno je lošije razdvajanje enantiomera, dok se ostali analiti u seriji **8-11** vrlo dobro razdvajaju na nepokretnoj fazi sa selektorom *tris*-(3,5-dimetilfenilkarbamat)amilozom. Uočeno je da niti jedan *cis* izomer analita u seriji **7-9** ne pokazuje kiralno prepoznavanje (slika 12).

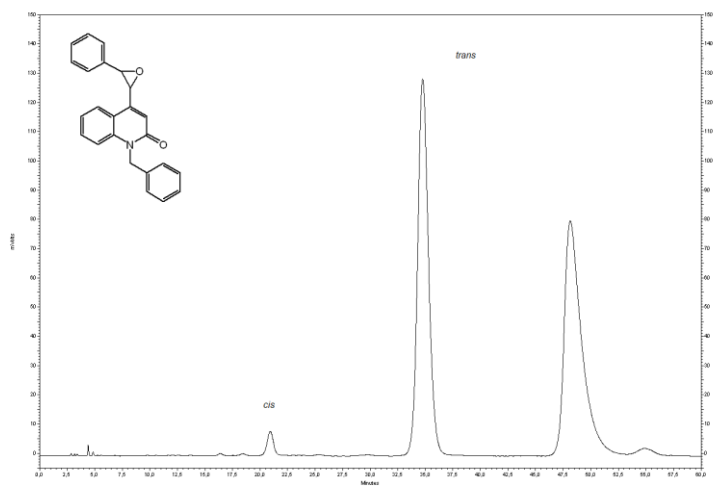
a)



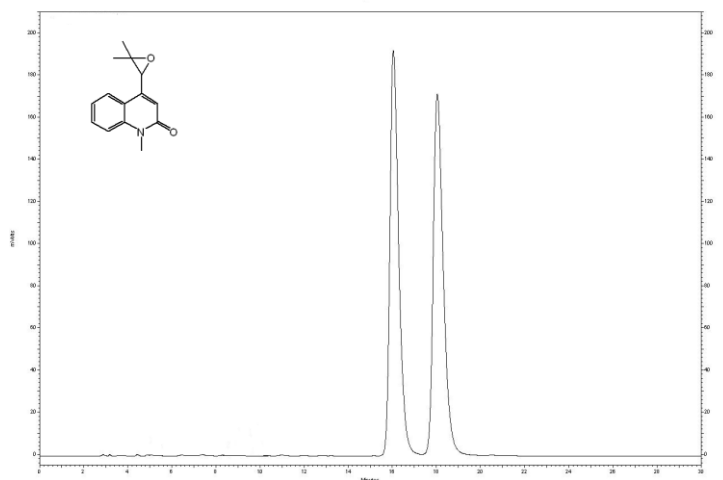
b)



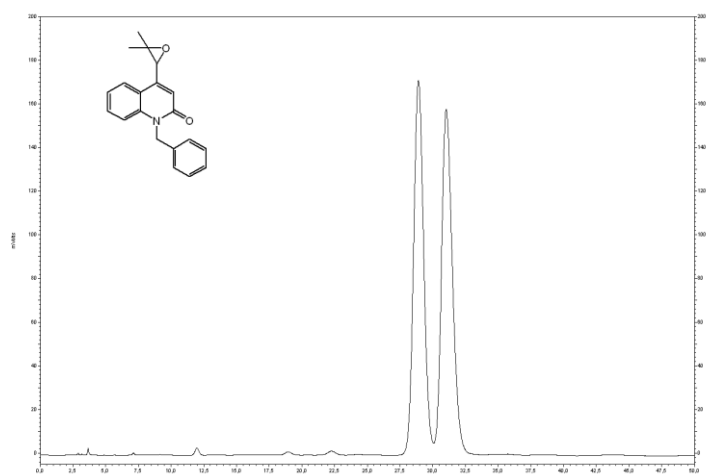
c)



d)



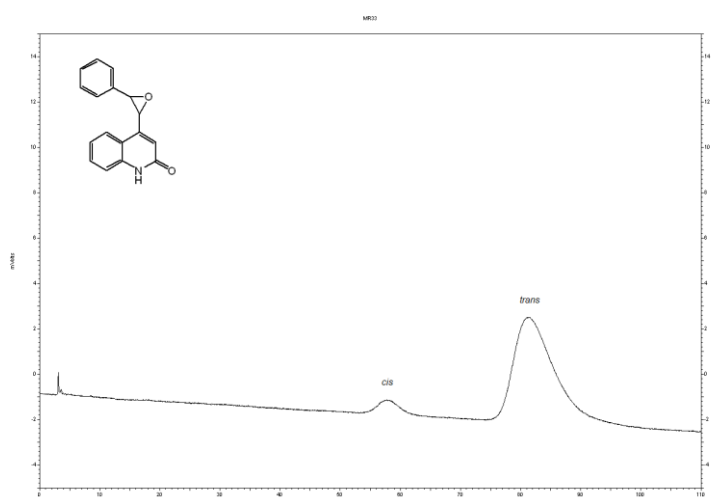
e)



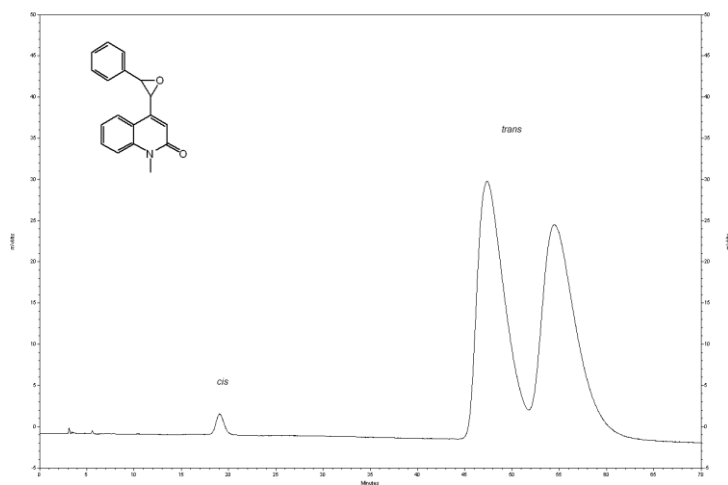
Slika 12. Odvajanje enantiomera na koloni KNF-1: a) 7, b) 8, c) 9, d) 10, e) 11.

Sljedeće ispitivanje provedeno je na koloni *Chiralpak AS (KNF-2)* na kojoj je zabilježeno slabije kiralno prepoznavanje enantiomera analita **11**, dok je kiralno prepoznavanje analita u seriji **8-10** usporedivo s onim postignutim na koloni *Chiralpak AD*. Kiralno prepoznavanje enantiomera analita **7** lošije je u usporedbi s onim postignutim s **KNF-1**. Ukoliko se usporede rezultati odvajanja enantiomera na kolonama utemeljenim na derivatima amiloze može se pretpostaviti kako su upravo ove nekovalentne interakcije ključne u odjeljivanju enantiomera 2-kinolinonskih epoksida. Naime, kiralni selektor *Chiralpak AD* zbog jedne dodatne metilne skupine na benzenskom prstenu polisaharidnog derivata amiloze, stvara bolje π - π interakcije što dovodi do boljeg kiralnog prepoznavanja ispitivane serije enantiomera (Slika 13).

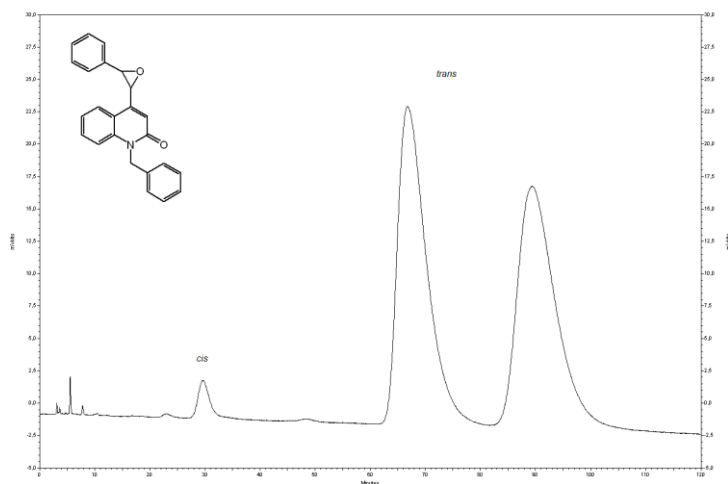
a)



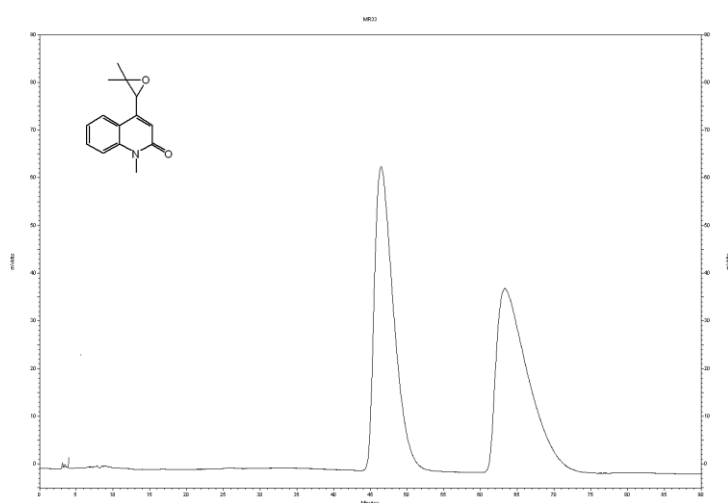
b)



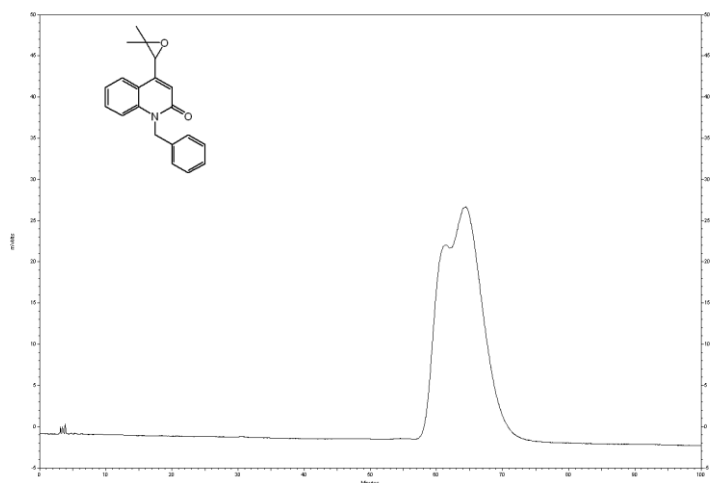
c)



d)



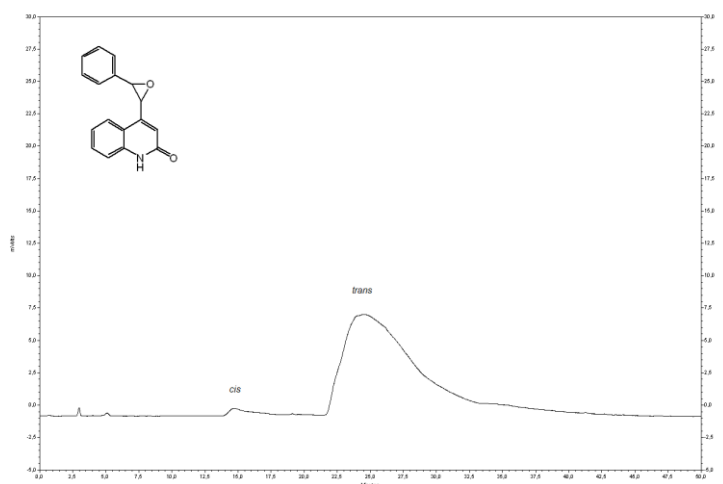
e)



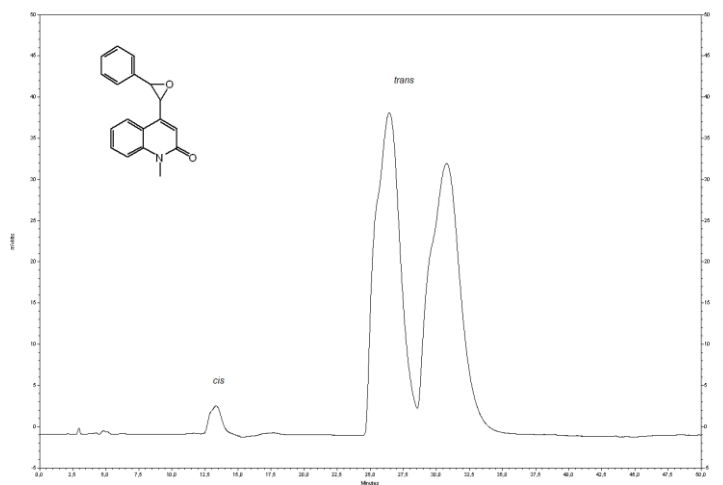
Slika 13. Odvajanje enantiomera na KNF-2: a) 7, b) 8, c) 9, d) 10, e) 11.

U nastavku istraživanja odvajanja enantiomera novosintetizirane serije spojeva **7-11** primijenjene su preostale dvije polisaharidne kiralne nepokretne faze, koje su utemeljene na derivatima celuloze. Svi analiti u seriji **7-9** pokazuju lošiju sliku razdvajanja enantiomera 2-kinolinonskih epoksida (slika 14).

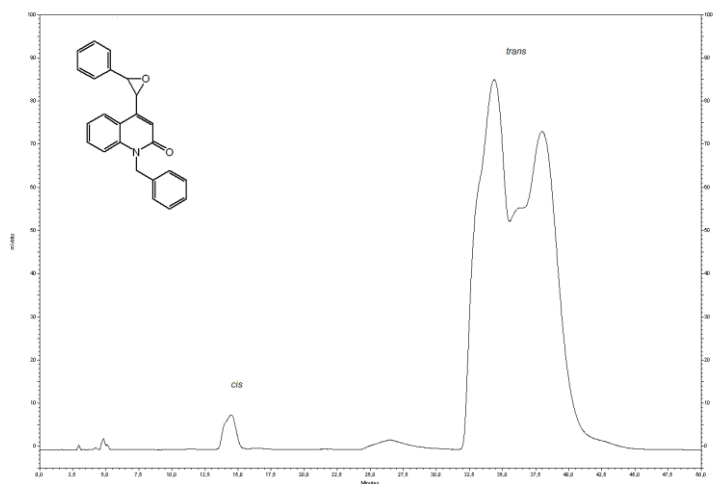
a)



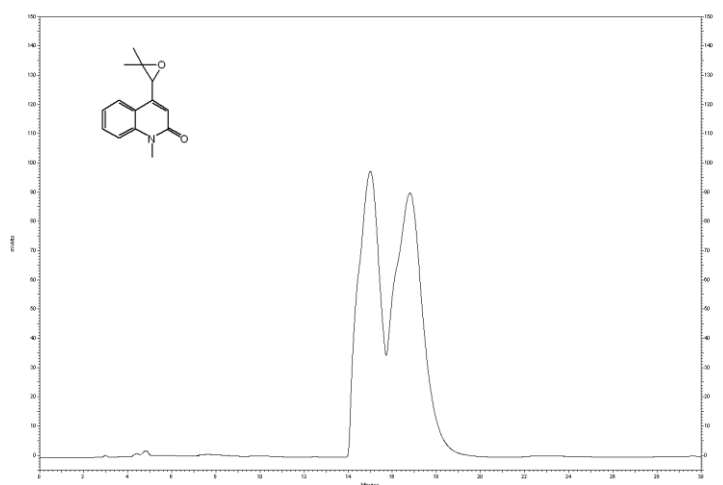
b)



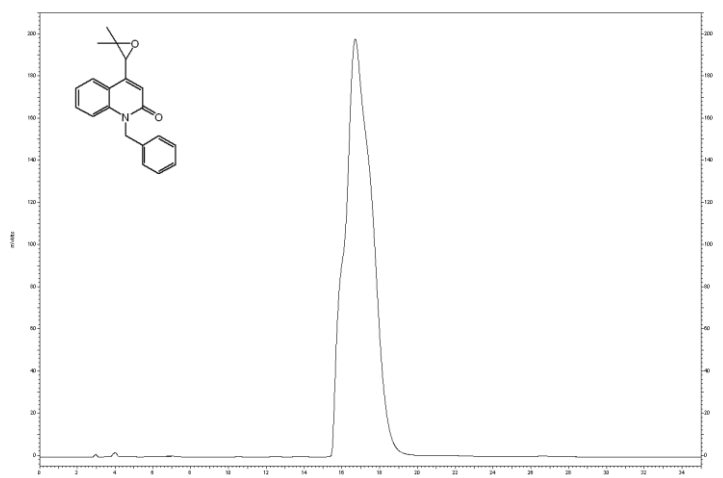
c)



d)



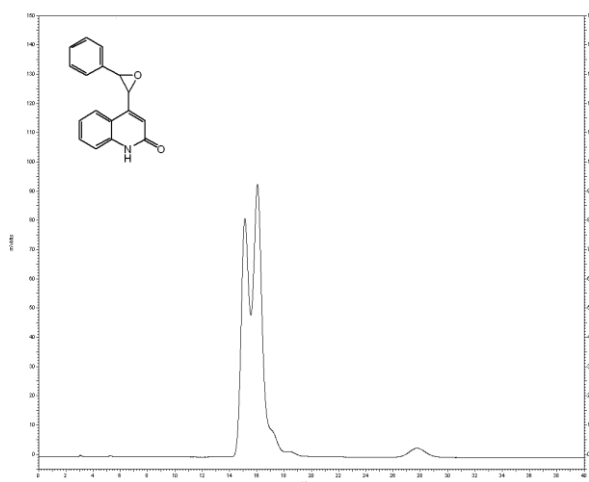
e)



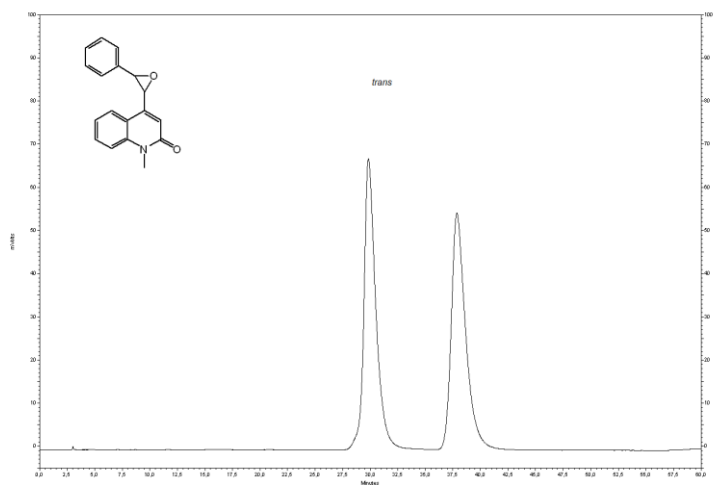
Slika 14. Odvajanje enantiomera na *KNF3*: a) 7, b) 8, c) 9, d) 10, e) 11.

Podjednako razdvajanje enantiomera serije **7-11** postignuto je na koloni *Chiralcel OJ* (slika 15). U slučaju enantiomera analita **9** nije zabilježeno kiralno prepoznavanje. Možemo pretpostaviti da su uzrok tomu sterička ometanja koja onemogućavaju da analit i kiralni selektor nepokretne faze dođu u povoljnu konformaciju kako bi se ostvarile maksimalne interakcije koje bi dovele do enantioselektivnosti. Također treba primijetiti da su vremena zadržavanja analita na koloni, što se može vidjeti promatrajući podatke k_1 i k_2 , puno kraća u odnosu na vremena zadržavanja na kolonama *KNF-1*, *KNF-2* i *KNF-3*. Iz toga se može zaključiti kako su nekovalentne interakcije koje analiti stvaraju s 4-metilbenzoatnom skupinom slabije nego s 3,5-dimetilfenilkarbamatom skupinom.

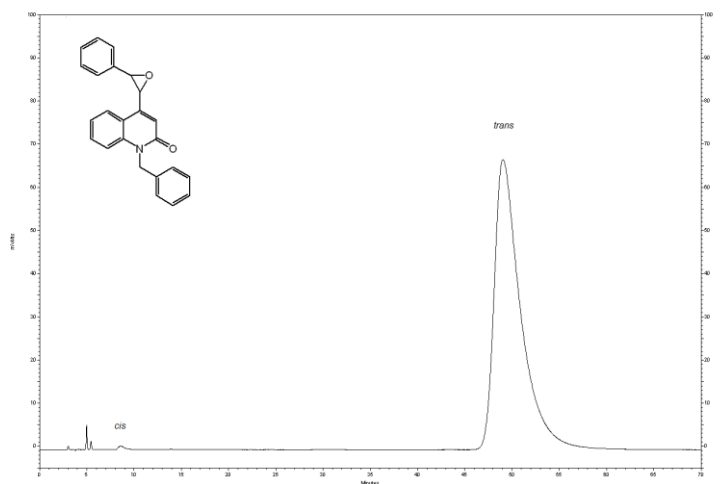
a)



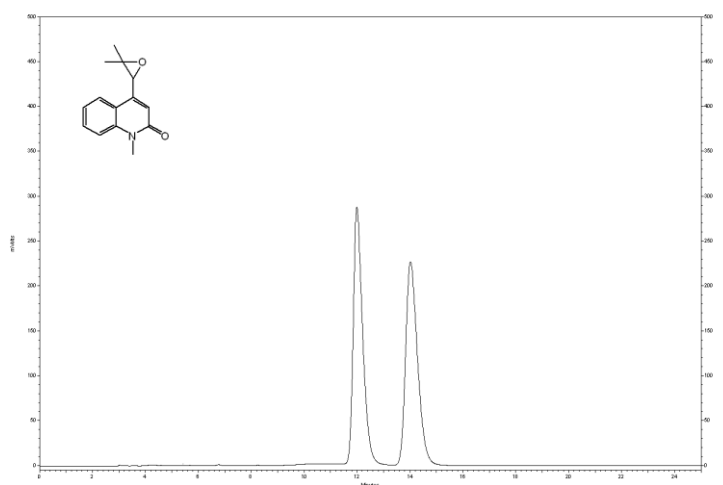
b)



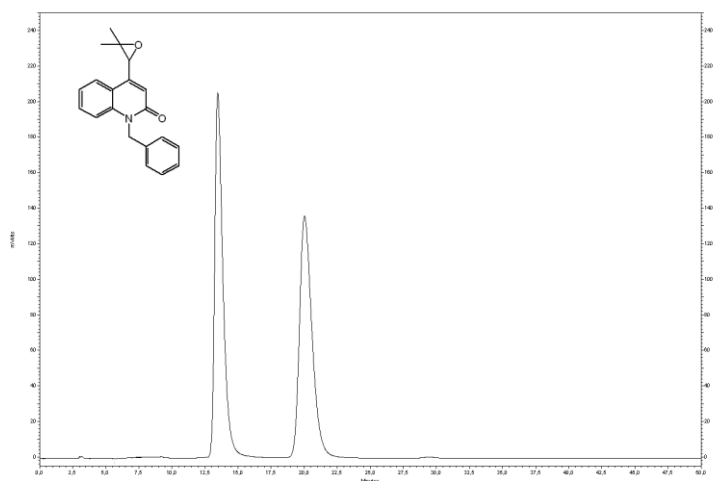
c)



d)



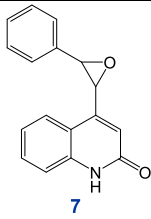
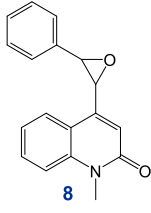
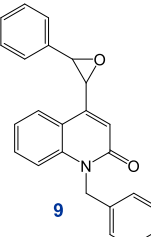
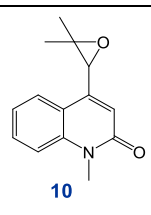
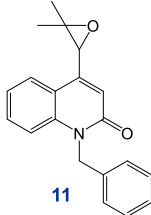
e)



Slika 15. Odvajanje enantiomera na KNF4: a) 7, b) 8, c) 9, d) 10, e) 11.

Analizirajući dobivene podatke uočeno je da se dobro razdvajanje serije analita **7-11** postiže na **KNF-1**, a dobar odaziv pokazuje i **KNF-4** (tablica 6). Enantiomeri spoja **8** uspješno su razdvojeni na svim ispitivanim kolonama. Zanimljiv rezultat dobiven je enantioseparacijom analita **7**, koji ako se prisjetimo strukture, sadrži dušikov atom koji nije derivatiziran. Slobodna skupina NH na analitu sposobna je stvoriti dodatnu vodikovu vezu s C=O skupinom kiralnog selektora. Spoj **7** nije uspješno odvojen na niti jednoj odabranoj koloni te bi ispitivanje trebalo nastaviti s kolonama koje su otpornije na veći izbor otapala. Naime, spoj **7** slabije je topljiv u predloženom sustavu otapala pokretne faze.

Tablica 6. Odvajanje višesupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida 7-11 na seriji kiralnih nepokretnih faza u sustavu otapala heksan/ *i*-propanol = 9/1.

spoj	<i>k. p.</i>	<i>KNF1</i>	<i>KNF2</i>	<i>KNF3</i>	<i>KNF4</i>
 7	<i>k</i> ₁	6,85	24,83	25,92	2,96
	<i>k</i> ₂	7,55	24,83	25,92	3,18
	<i>α</i>	1,10	1,00	1,00	1,07
	<i>R</i> _s	1,22	0,00	0,00	1,07
	<i>N</i>	231	0,00	0,00	5397
 8	<i>k</i> ₁	7,04	14,00	7,71	6,79
	<i>k</i> ₂	9,96	16,19	9,14	9,00
	<i>α</i>	1,41	1,16	1,19	1,31
	<i>R</i> _s	6,15	1,25	1,32	3,80
	<i>N</i>	542	101	84	318
 9	<i>k</i> ₁	10,58	20,08	10,33	11,82
	<i>k</i> ₂	15,14	27,18	11,47	11,82
	<i>α</i>	1,43	1,35	1,11	1,00
	<i>R</i> _s	5,83	2,03	1,37	0,00
	<i>N</i>	427	66	226	0,00
 10	<i>k</i> ₁	4,51	13,69	4,00	2,14
	<i>k</i> ₂	5,20	19,00	5,00	2,67
	<i>α</i>	1,15	1,39	1,15	1,25
	<i>R</i> _s	2,57	3,96	2,59	2,75
	<i>N</i>	1337	1042	1354	756
 11	<i>k</i> ₁	8,92	19,34	4,51	2,53
	<i>k</i> ₂	9,65	19,34	4,51	4,24
	<i>α</i>	1,08	1,00	1,00	1,68
	<i>R</i> _s	1,46	0,00	0,00	4,63
	<i>N</i>	429	0,00	0,00	171

Faktor zadržavanja je omjer vremena koje sastojak provede u nepokretnoj fazi i vremena u kojemu putuje u pokretnoj fazi. Dakle, njime je izražena učinkovitost kromatografskog procesa.⁷⁷ Ukoliko je faktor zadržavanja veći od 20 ($k > 20$) tada se analit zadržava predugo na koloni. Najbolje odjeljivanje analiziranih spojeva postiže se kada je faktor zadržavanja između 1 i 5. Zadržavanje enantiomera analita na koloni **KNF-2** u većini slučajeva bilo je predugo, što se može uočiti promatrajući podatke *k*₁ i *k*₂. Štoviše, faktori zadržavanja spojeva **7** i **9** iznose

čak preko 20. Iz toga bi se moglo zaključiti da su nekovalentne interakcije koje analiti stvaraju sa fenilkarbamatom jedinicom ovog selektora puno snažnije. Ispitivanja provedena na koloni **KNF-3** ukazuju da je najveća selektivnost dobivena u slučaju spoja **10**, a enantiomeri spojeva **7** i **11** isprani su s kolone kao smjesa. Naposljetku je ispitana i kolona **KNF-4**, koja je pokazala veliku moć odjeljivanja enantiomera analita **11** s vrlo visokim faktorom razlučivanja (4,63). Na ovoj koloni uspješno su odvojeni enantiomeri gotovo svih spojeva. Naime, odjeljivanje spoja **9** na **KNF-4** koloni nije bilo uspješno. Budući da se radi o epoksidu najveće molekulske mase dobiveni rezultati zapravo ne čude. Spoj **9** derivatiziran je i supstituiran s benzilnom skupinom koja „koči“ molekulu te joj samim time smanjuje mogućnost inkluzije. Obradom svih dobivenih rezultata može se zaključiti da se najbolje odvajane enantiomera višesupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida **7-11** postiže na koloni *Chiralpak AD*, koja sadrži *tris*-(3,5-dimetilfenilkarbamatni)amilozni kiralni selektor uz pokretnu fazu u sustavu otapala heksan/*i*-propanol = 9/1.

§ 5. ZAKLJUČAK

- * Priprava polaznih materijala potrebnih za sintezu višesupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida **7-11** uspješno je provedena pomoću nekoliko sintetskih koraka. Spoj **4** pripremljen je linearnom sintezom u četiri sintetska koraka uz ukupno iskorištenje od 57 %. Sintetski put sastojao se od sljedeći reakcija: nukleofilne supstitucije između anilina i benzil-klorida, zatim Knorrove reakcije te na koncu Rileyeve oksidacije.
- * Spoj **5** pripremljen je iz polaznog materijala **I** pomoću Rileyeve oksidacije uz prinos od 63 %.
- * Benzil(dimetil)sulfonijev perklorat **6**, sulfonijeva sol potrebna za sintezu disupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida **7-9** uspješno je pripravljena uz prinos od 79 %.
- * Johnson-Corey-Chaykovsky reakcijom uspješno je pripravljeno pet derivata 2-kinolinonskih epoksida **7-11**.
- * Tri disupstituirana 2-kinolinonska epoksida pripravljena su reakcijom akiralne benzilsulfonijeve soli **6** i odgovarajućeg aldehida **4-5**, **II** u prisustvu baze, kao smjese *cis* i *trans* izomera u dobrom iskorištenju. Sumporov ilid potreban u reakciji pripreve spoja **8**, generiran je korištenjem fosfazenske baze i kalijevog hidroksida prema općenitom postupku 1, odnosno 2 ($\eta \sim 80\%$).
- * Ispitivanjem utjecaja baze, uočeno je da baza nema bitan utjecaj na iskorištenje i dijastereoselektivnost reakcije epoksidacije.
- * Dijastereoselektivnost reakcija pripreve disupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida poprilično je visoka u prilog *trans* izomera.
- * Dva trisupstituirana 2-kinolinonska epoksida **10-11** pripravljena su reakcijom izopropil(difenil)sulfonijeve soli i odgovarajućeg aldehida **4-5** u prisustvu *tert*-butilitija u dobrom iskorištenju ($\eta \sim 40\%$).
- * Na pripravljenoj seriji epoksida ispitani su uvjeti regioselektivnog otvaranja prstena korištenjem azidnih nukleofila; natrijevog azida i dietilaluminijevog azida.

- * Najbolja konverzija 2-kinolinonskih epoksida postiže se pri povišenim temperaturama u polarnom sustavu otapala. Uočeno je da regioselektivnost reakcije ovisi o broju supstituenata na epoksidnom prstenu.
- * Svi disupstituiranih epoksidi uspješno su otvoreni s visokim prinosima i izvrsnom regio-kontrolom, a strukture i čistoće dobivenih azidoalkohola i smjesa azidoalkohola **7a-b**, **8a-b**, **9a-b** potvrđene su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom.
- * Najbolja regioselektivnost disupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida postignuta je reakcijom između natrijevog azida i odgovarajućeg epoksida pomoću katalizatora NH_4Cl u metanolu uz dodatak 18-kruna-6-etera.
- * Reakcije azidolize pomoću dietilaluminijevog azida provedene su pri sobnoj temperaturi, a generiranje azida postignuto je pri $0\text{ }^\circ\text{C}$ u reakciji između dietilaluminijevog klorida i natrijevog azida. Ovom reakcijom postignuta je slabija konverzija i vrlo niska regiokontrola.
- * 2D tehnikama NMR-a uočeno je da u reakcijskoj smjesi regioizomera azidoalkohola prevladava **b** izomer, a razlog tome jest elektronski utjecaj 2-kinolinona.
- * Reakcije otvaranja trisupstituiranih epoksidnih prstena zahtijevale su duže vrijeme odvijanja te su prinosi reakcija otvaranja epoksidnog prstena bili lošiji.
- * Najbolja regioselektivnost trisupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida postignuta je reakcijom između natrijevog azida i odgovarajućeg epoksida pomoću katalizatora Amberlista-15 u metanolu uz dodatak 18-kruna-6-etera.
- * 2D tehnikama NMR-a uočeno je da u reakcijskoj smjesi regioizomera azidoalkohola prevladava **a** izomer, što odgovara literaturnim podacima.
- * Reakcije azidolize provode se $\text{S}_{\text{N}}1$ mehanizmom u kojem azidni ion nukleofilno napada višesupstituirani C-atom. Tijekom supstitucije može doći do gubitka optičke aktivnosti pa je prema tome ispitano odvajanje smjese optički aktivnih epoksida.
- * Razvijena je enantioselektivna kromatografska metoda odjeljivanja enantiomera serije 2-kinolinonskih epoksida **7-11** na kiralnim nepokretnim fazama utemeljenim na derivatima celuloze i amiloze, a kao pokretna faza korišten je sustav otapala heksan/*i*-propanol = 9/1 uz protok od 1 ml min^{-1} .
- * Na koloni *Chiralpak AD* uočeno je kiralno prepoznavanje gotovo svih enantiomera analita iz serije **7-11**.

- * *Chiralpak AS* kolona pokazala je predugo vrijeme zadržavanja analita te na njoj nije zabilježeno kromatografsko odjeljivanje.
- * Potpuno odvajanje spoja **7** nije bilo uspješno na niti jednoj predloženoj koloni.
- * *Cis* izomeri disupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida nisu uspješno razdvojeni.
- * Najbolje odvajane enantiomera višesupstituiranih 2-kinolinonskih epoksida **7-11** postiže se na koloni *Chiralpak AD*, koja sadrži *tris*-(3,5-dimetilfenilkarbamatni)amilozni kiralni selektor uz pokretnu fazu u sustavu otapala heksan/*i*-propanol = 9/1.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

4 Å = 4 Å molekulska sita

α = faktor odjeljivanja

AgClO₄ = srebrov perklorat

B: = baza

Bn = benzilna skupina

CAN = cerijev (IV) amonijev nitrat

CAT. = katalizator

CF₃ = trifluorometil

CH₃CN = acetonitril

CH₂Cl₂ = diklormetan

CM = ciljna molekula

d = dublet

dd = dublet dubleta

DMF = dimetilformamid

EA = enantiomerni par analita

Et₃Al = dietilaluminij

EtP₂ = fosfazenska baza

HN₃ = dušikovodična kiselina

H₂O = voda

H₂O₂ = vodikov peroksid

HPLC = tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

HRMS = spektroskopija masa visoke rezolucije

H₂SO₄ = sumporna kiselina

IR = infracrvena spektroskopija

k = faktor zadržavanja

KNF = kiralna nepokretna faza

KOH = kalijev hidroksid

L = izlazna skupina

LiClO_4 = litijev perklorat

m = multiplet

M_r = relativna molekulska masa

MeOH = metanol

$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ = magnezijev perklorat

ML_n = kompleks prijelaznog metala i polimernog liganda

MW = mikrovalno zračenje

N = broj teorijskih tavana

NADH = nikotinamid-adenin-dinukleotid

NADPH = nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat

NaHCO_3 = natrijev hidrogenkarbonat

NaOH = natrijev hidroksid

NH_4Cl = amonijev klorid

NaN_3 = natrijev azid

Nu = nukleofil

OTf^- = triflatni anion

P = površina kromatogramskog pika

Ph = fenilna skupina

pK_a = konstanta disocijacije kiseline

PTC = katalizator faznog prijelaza

R_s = kromatografsko razlučivanje

R_f = faktor zaostajanja

RCHO = aldehid

RCOOH = karboksilna kiselina

s = singlet

S_N1 = unimolekulska nukleofilna supstitucija

S_N2 = bimolekulska nukleofilna supstitucija

SeO_2 = selenijev dioksid

SiO_2 = silicijev dioksid

s. t. = standardna temperatura

t = triplet

t_M = vrijeme zadržavanja nezadržanog analita (mrtvo vrijeme)

t_R = vrijeme zadržavanja analita

t_t = točka taljenja

$t\text{-BuLi}$ = *tert*-butillitij

$t\text{-BuOH}$ = *tert*-butanol

$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ = titanijev (IV) izopropoksid

TBME = *tert*-butil-metil-eter

THF = tetrahidrofuran

TLC = tankoslojna tekućinska kromatografija

TMSN_3 = azidotrimetilsilan

UPO = nespecifični enzim peroksigenaze

W_b = širina kromatogramskog pika

X = udaljenost između dva kromatogramska pika na polovici visine

y_0 = visina kromatogramskog pika

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. K. C. Nicolaou, *Proc. R. Soc. A.* **470** (2014) 1 - 5.
2. V. Šunjić, V. Petrović Peroković, *Organic Chemistry from Retrosynthesis to Asymmetric Synthesis*, Springer, Zagreb, str. 1 - 13.
3. P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **140** (2018) 4751 - 4752.
4. E. J. Choi, S.-J. Nam, L. Paul, D. Beatty, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Chem. Biol.*, **22** (2015) 1270 - 1279.
5. S. H. Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994.
6. S. Rebsdatt, D. Mayer, u Siegfried Rebsad (ur), *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol 13, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012, str 547 - 549.
7. G. Sienel, R. Rieth, K. T. Rowbottom, u Siegfried Rebsad (ur), *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol 13, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2000, str 139.
8. A. Fallah-Mehrjadi, A. Reza Kiasct, K. N. Knam, *J. Iran. Chem. Soc.* **15** (2018) 2033 - 2081.
9. M. Chini, P. Crotti, F. Macchia, *Tetrahedron* **39** (1990) 5641 - 5644.
10. R. S. Atkinson, *Tetrahedron* **55** (1999) 1519 - 1559.
11. A. Al-Mulla, *Der Pharma Chemica* **9** (2017) 141 - 147.
12. E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **54** (2014) 10257 - 10274.
13. M. D. Delost, D. T. Smith, B. J. Anderson, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **61** (2018) 10996 - 11020.
14. A. R. ZuWallack, R. L. ZuWallack, *Expert Opin. Pharmacother* **5** (2004) 1827 - 1835.
15. G. Gryniewicz, M. Gadzikowska, *Expert Opin. Pharmacother* **60** (2008) 439 - 463.
16. R. Raz, *Clin. Microbiol. Infect.* **18** (2012) 4 - 7.
17. A. Kawaguchi, H. Tomoda, S. Nozoe, S. Omura, S. Okuda, *J. Biochem.* **92** (1982) 7 - 12.
18. D. J. Evans, P. Cullinan, D. M. Geddes, E. H. Walters, S. J. Milan, P. Jones, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2** (2000).

19. T. L. Lemke, D. A. Williams, V. F. Roche, S. W. Zito, *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2013, str. 1163.
20. A. R. da Silva, D.A. dos Santos, M.W Paixão, A.G. Corrêa, *Molecules* **24** (2019) 2 - 11.
21. C. Wang, *Synthesis* **49** (2017) 5307 - 5319.
22. D. J. Lapinsky, u G. W. Gribble, J.A., Joule (ur.), *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 27, Elsevier, Oxford, 2015, str. 61 - 85.
23. B. H. Rotstein, S. Zaretsky, V. Rai, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **114** (2014) 8323 - 8359.
24. P. D. Bartlett, *Rec. Chem. Prog.* **11** (1950) 47 - 50.
25. D. Swern: u D. Swern (ur.) *Organic Peroxy Acids as Oxidizing Agent: Epoxidation*, Vol. 2, Wiley-Interscience, New York, 1971, str. 355 - 533.
26. E. Hoft, u W. A. Herrmann (ur.), *Topics in Current Chemistry*, Vol 164, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1993, str. 64 - 74.
27. G.B. Payne, P.H. Deming, P.H. Williams, *J Org Chem* **26** (1961) 659.
28. B. Plesnicar u N. S. Trahanovsky (ur.), *Oxidation in Organic Chemistry*, Vol. 5, Academic Press, New York, 1978, str. 211 - 294.
29. Q. Ren, W. Yang, Y. Lan, X. Qin, Y. He, L. Yuan, *Molecules* **23** (2018) 2656.
30. H. Gao, Z. Zhou, D. H. Kwon, J. Coombs, S. Jones, N.E. Behnke, D. H Ess, L. Kürti, *Nat. Chem.* **9** (2017) 681 - 688.
31. K. S Williamson, D. J. Michaelis, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **114** (2014) 8016 - 8036.
32. P. Millet, A. Picot, X. Lusinchì, *Tetrahedron Lett.* **17** (1976) 1573 - 1580.
33. F. A. Davis, *Tetrahedron* **74** (2018) 3198 - 3214.
34. L. D'Accolti, C. Annese, C. Fusco, *Chem. Eur. J.* **25** (2019) 12003 - 12017.
35. C. Annese, L. D'Accolti, A. Dinoi, C. Fusco, R. Gandolfi, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 1197 - 1204.
36. D. V. Deubel, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 3790.
37. T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5974 - 5976.
38. Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5765 - 5780.
39. W. Zhang, J.L. Loebach, S.R. Wilson, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 2801 - 2803.
40. Y. Meng, F. Taddeo, A. F. Aguilera, X. Cai, V. Russo, P. Tolvanen, S. Leveneur *Catalysts* **11** (2021) 765.

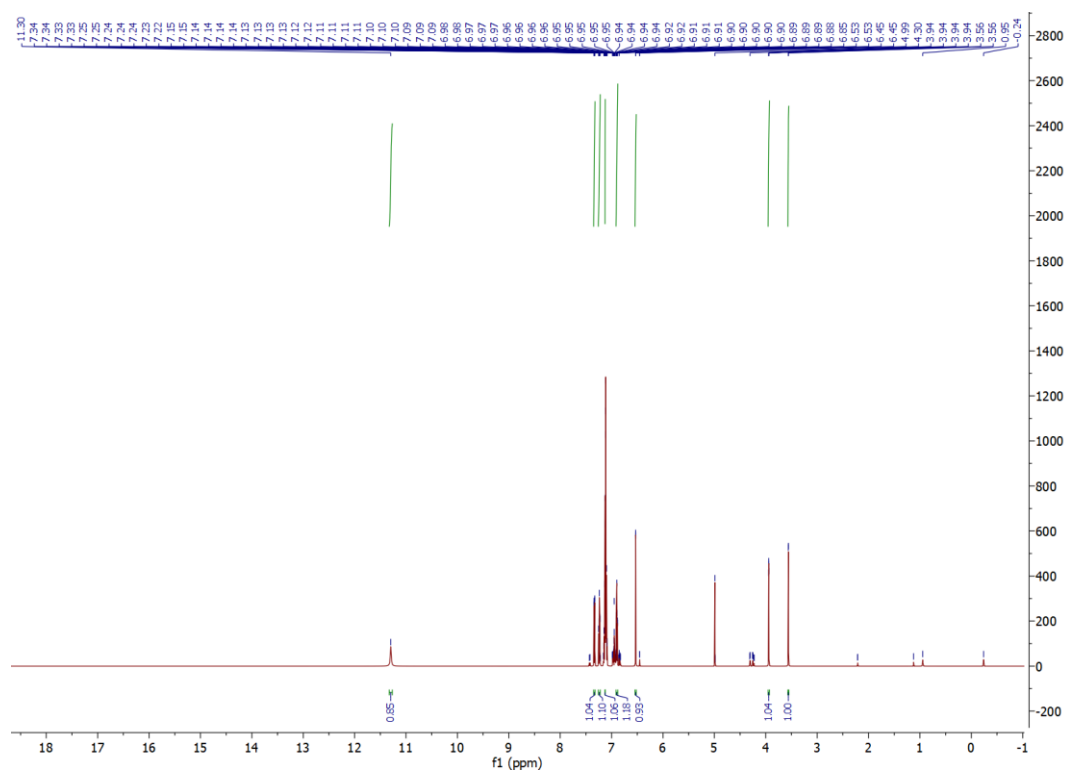
41. S. W. May, *Enzyme Microb. Technol.* **1** (1979) 15 - 22.
42. Y. Meng, F. Taddeo, A. F. Aguilera, X. Cai, V. Russo, P. Tolvanen, S. Leveneur *Catalysts* **11** (2021) 765.
43. B. O. Burek, S. Bormann, F. Hollmann, J. Z. Bloh, D. Holtmann, *Green Chem.* **21** (2019) 3232.
44. S. Peter, M. Kinne, R. Ullrich, G. Kayser and M. Hofrichter, *Enzyme Microb. Technol* **52** (2013), 370 - 376.
45. J. J. Li, *Name Reactions*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2006.
46. V. K. Aggarwal, C. L. Winn, *Acc. Chem. Res.* **37** (2004) 611-620.
47. A. W. Johnson, R. B. La Count, *Chem. Ind.* 1958, 1440-1441.
48. T. Katsuki, u E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (ur.), *Comprehensive Organic Catalysis*, Vol. **2**, Springer-Verlag, Berlin, 1999, str 621 - 648.
49. E. N. Jacobsen, M. H. Wu, u E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (ur.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. **2**, Springer-Verlag: Berlin, 1999, str 649 - 677.
50. Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J. R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 11225 - 11235.
51. E. J. Corey, M. J. Chaykovsky, *Journal of the American Chemical Society* **87** (1965) 1353 - 1364.
52. N. Furukawa, Y. Sugihara, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 4222-4224.
53. J. Zanardi, C. Leriverend, D. Aubert, K. Julienne, P. Metzner, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 5620 - 5623.
54. Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Huang, Y.-Z. Li, F.-W. *J. Org. Chem.* **61** (1996) 489 - 493.
55. Saito, T.; Akiba, D.; Sakairi, M.; Kanazawa, S. *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 57 - 59.
56. A. Padwa, Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.* **91** (1991) 263 - 309.
57. D. R. Hartshorn, *Aliphatic Nucleophilic Substitution*, Cambridge University Press, London, 1973., str 1 - 6.
58. E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern physical organic chemistry*, University Science Books, Sausalito, 2006.
59. J. Schubert, R. Schwesinger, H. Prinzbach, *Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984)167 - 169.
60. E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **88** (1988) 297 - 368.

61. M. Chini, P. Crotti, F. Macchia, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 5641 - 5644.
62. H.B. Mereyala, B. Frei, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 415 - 418.
63. S.W. Chen, S.S. Thakur, W. Li, C.K. Shin, R.B. Kawthekar, G.J. Kim, *J. Mol. Catal. A Chem.* **259** (2006) 116 - 120.
64. S. Saito, S. Yamashita, T. Nishikawa, Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 4153 - 4156.
65. S. Saito, T. Nishikawa, Y. Yokoyama, T. Moriwake, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 221 - 224.
66. F. Benedetti, F. Berti, S. Norbedo, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 7971 - 7974.
67. L. Birkofer, P. Wegner, *Org. Synth.* **50** (1970) 107 - 110.
68. M. Hayashi, K. Kohmura, N. Oguni, *Synlett* (1991) 774 - 776.
69. M. Meguro, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1995) 1021 - 1022.
70. A. R. Kiasat, S. Nazari, *Catal. Commun.* **18** (2012) 102 - 105.
71. S. H. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **24** (2003) 253 - 255.
72. A. R. Hajipour, A. Rajaei, A.E. Ruoho, *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 708 - 711.
73. S. Faiz, A.F. Zahoor, N. Rasool, M. Yousaf, A. Mansha, M. Zia-Ul-Haq, H.Z.E. Jaafar, *Molecules* **20** (2015) 14699 - 14745.
74. M. Chini, P. Crotti, F. Macchia, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 5641 - 5644.
75. N. Iranpoor, F. Kazemi, *Synth. Commun.* **29**, (1999) 561 - 566.
76. A. R. Kiasat, F. Chadorian, S. J. Saghanezhad, *C. R. Chim.* **18**, (2015) 1297 - 1306.
77. N. Galić, V. Drevenkar, *Kromatografija*, Zavod za analitičku kemiju, Kemijski odsjek, PMF, Zagreb, 2006.
78. R. Malviya, V. Bansal, O.P Pal, P.K. Sharma, *J. Global Pharm.Technol.* **2** (2010). 22-26.
79. E. Juaristi, *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.
80. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **89** (1989) 347 - 362.
81. L. H. Easson, E. Stedman, *Biochem. J.* **27** (1933) 1257 - 1266.
82. Y. Wang, Y. Zhou, C. Ma, B. Yang, R. Feng, Y. Zhang, J. Fu, W. Chen, Y. Sun, J. Ma, Q. Zhang, Y. Deng, Y. Zhang, W. He, *Acta Pharmaceutica Sinica B* **2** (2012) 527-533.
83. M. Lämmerhofer, *J. Chromatogr. A* **1217** (2010) 814 - 856.

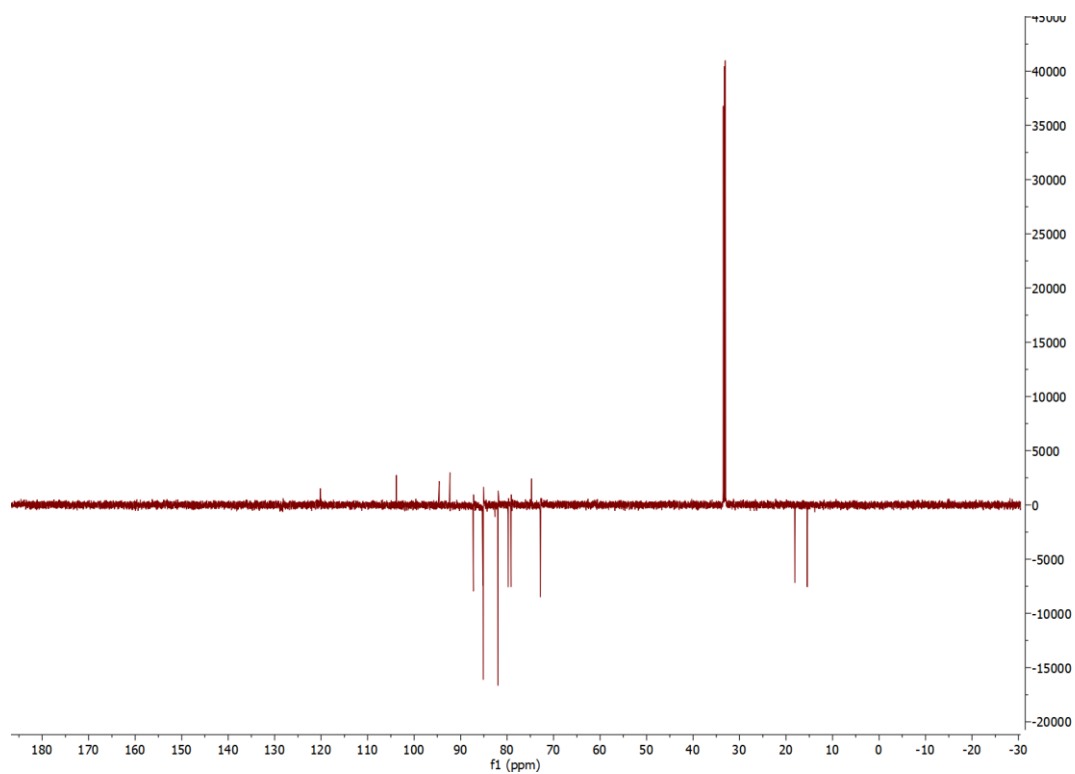
84. T. Zhang, M. Schaeffer, P. Franco, *J. Chromatogr. A* **1083** (2005) 96 - 101.
85. HPLC Column/Packing Material with Polysaccharide Derivatives Chiral Selector, *CHIRAL ART*, YMC CO., PB-0066E.
86. Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, 2010, str. 692 - 695.
87. C. O. Kappe, D. Dallinger, S. S. Murphree, *Practical microwave synthesis for organic chemists*, Wiley-WCH, Weinheim, 2009.
88. G. R. Walkins, C. W. Clark, *Chem. Rev.* **36** (1945) 235.
89. D. J. Cook, M. Stamper, *J. Am. Chem. Soc.* **69** (1947) 1467.
90. F. Kazemi, A. R. Kiasat, S. Ebrahimi, *Synth. Commun.* **33** (2003) 999 - 1004.
91. D. Ibrahim, A. Ghanem, *Molecules* **24** (2019) 1287.

§ 8. DODATAK

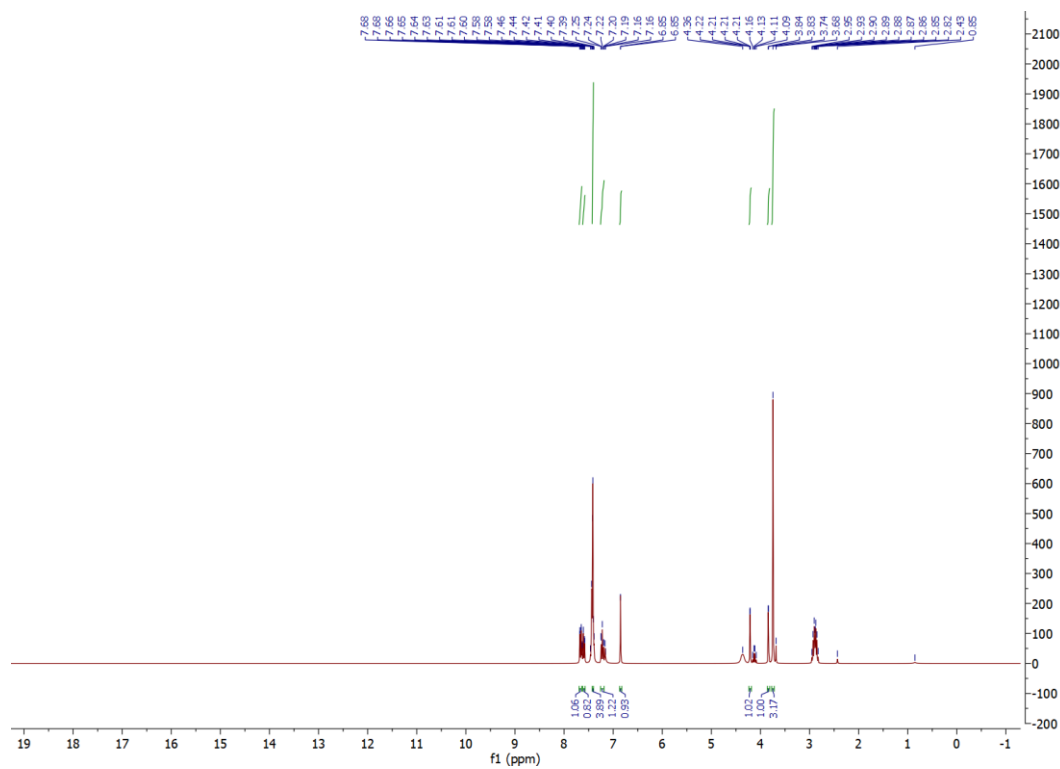
Dodatak 1: NMR spektri



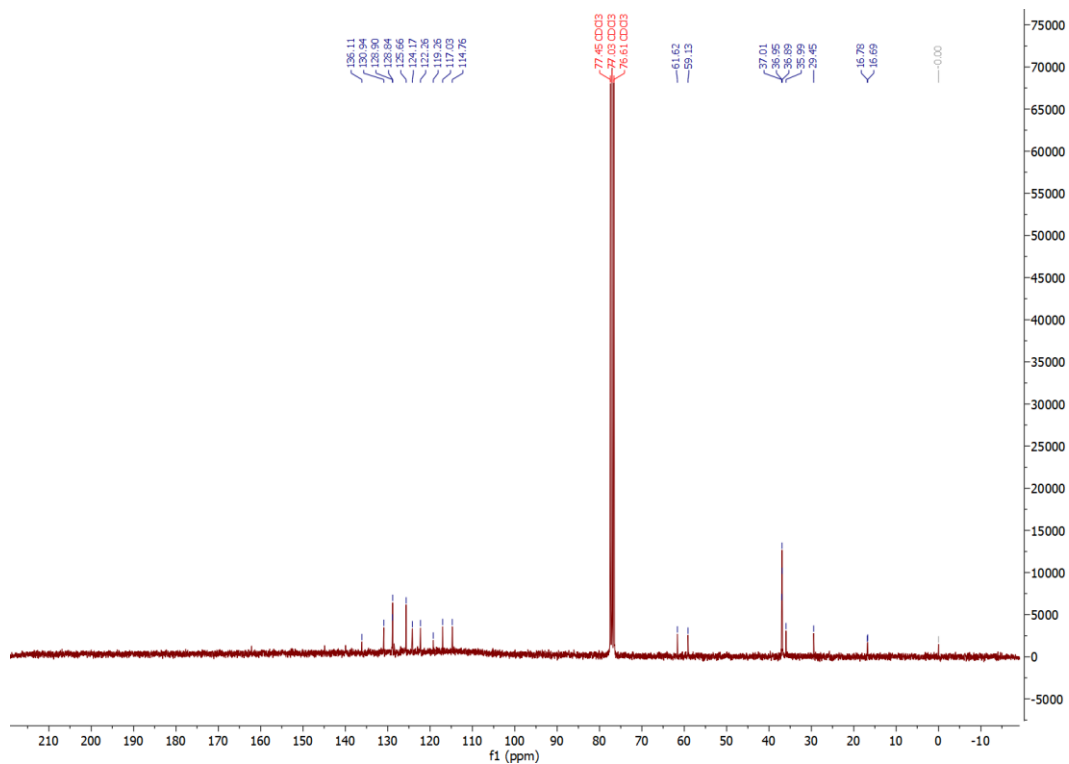
D1.1. ^1H NMR spektar spoja 7.



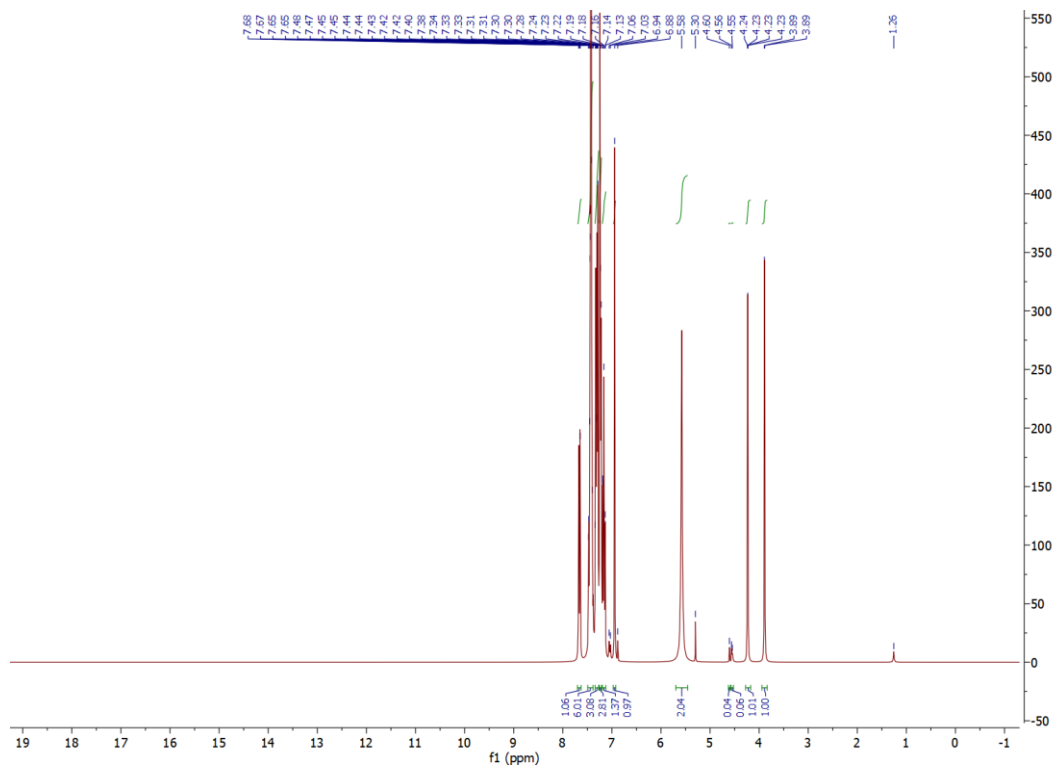
D1.2. ^{13}C NMR spektar spoja 7.



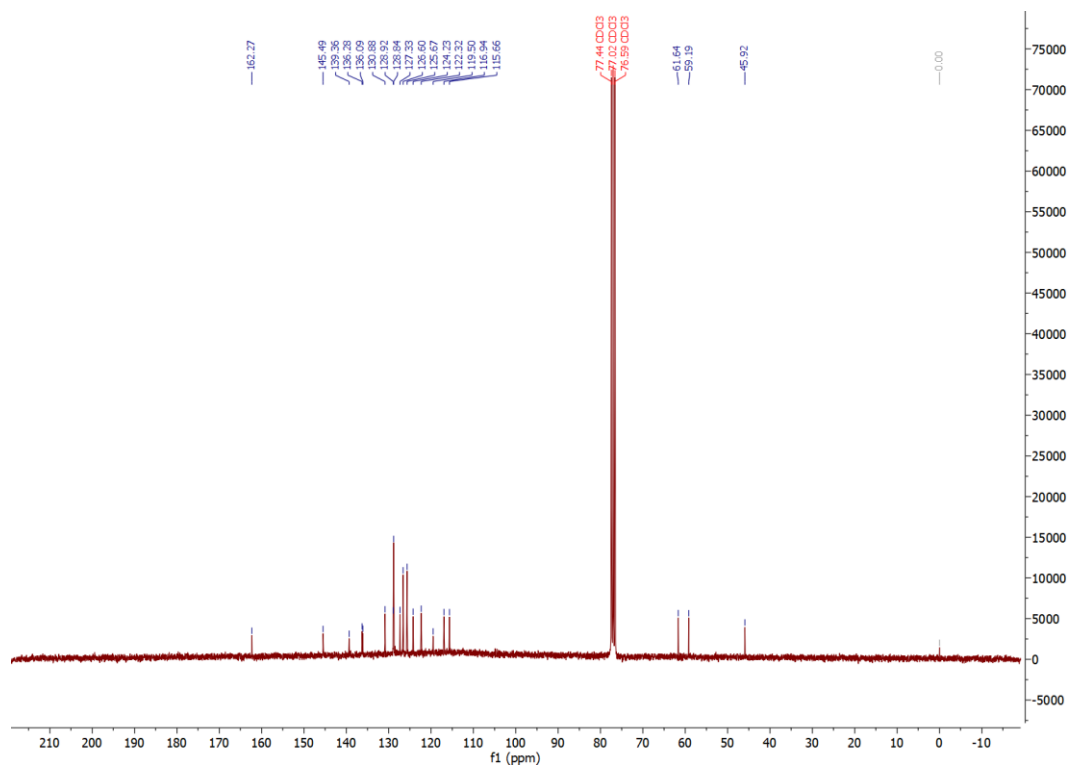
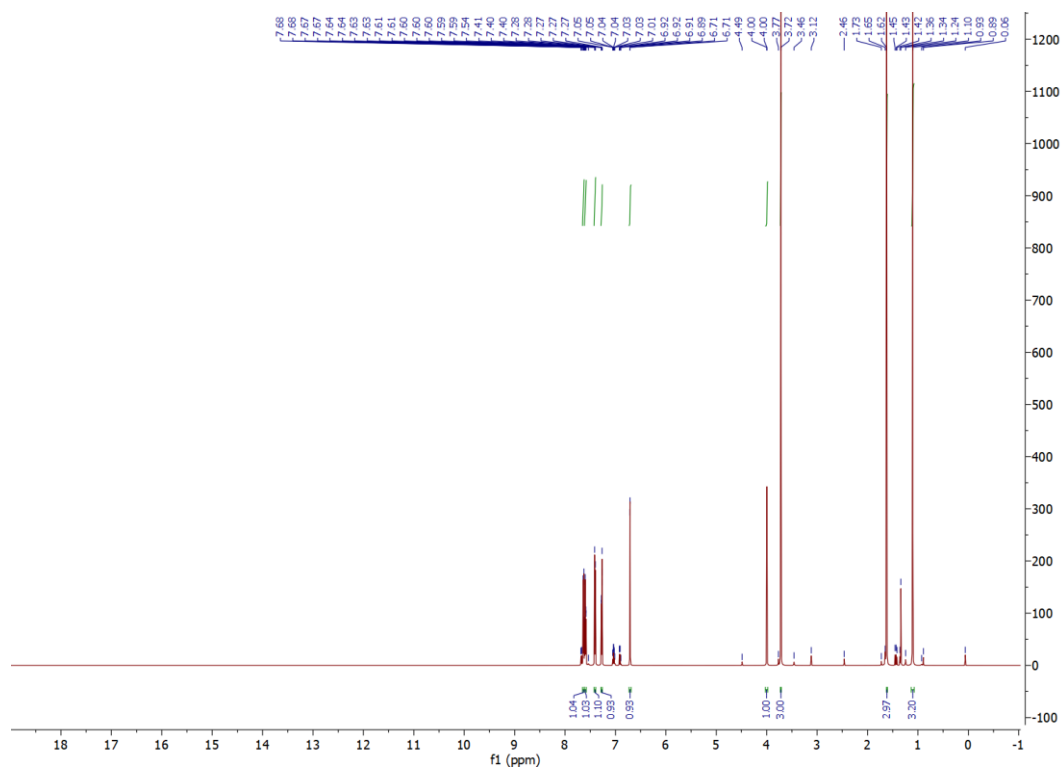
D1.3. ^1H NMR spektar spoja 8.

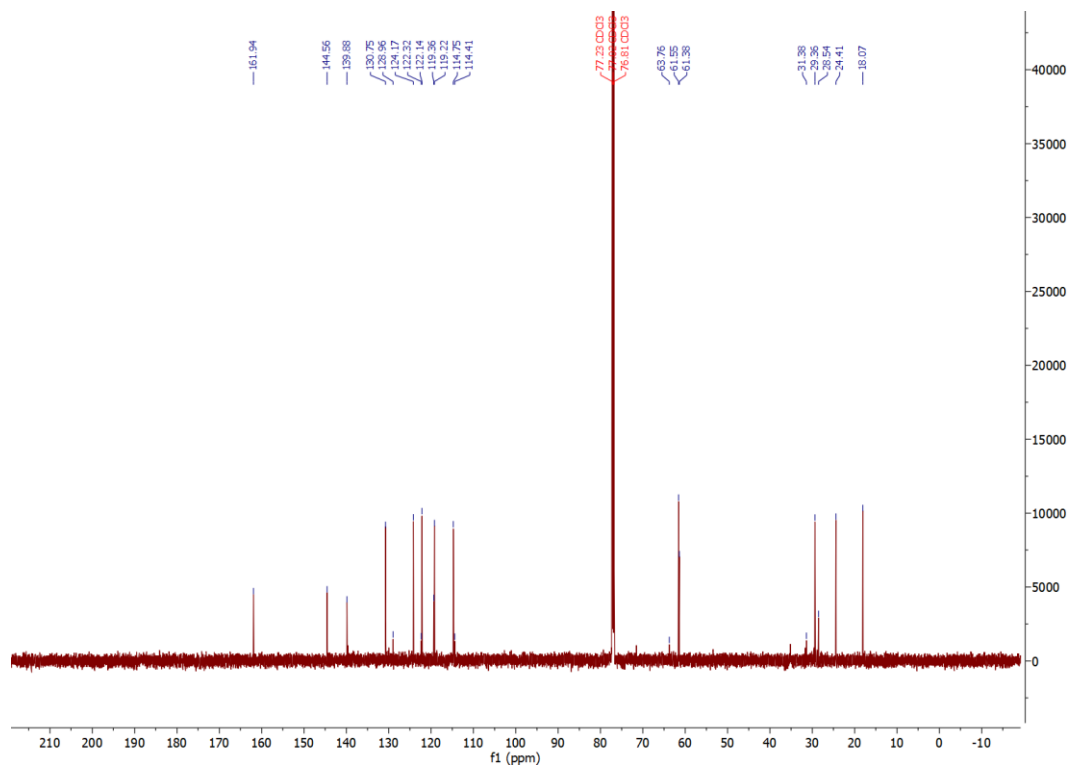


D1.4. ^{13}C NMR spektar spoja 8.

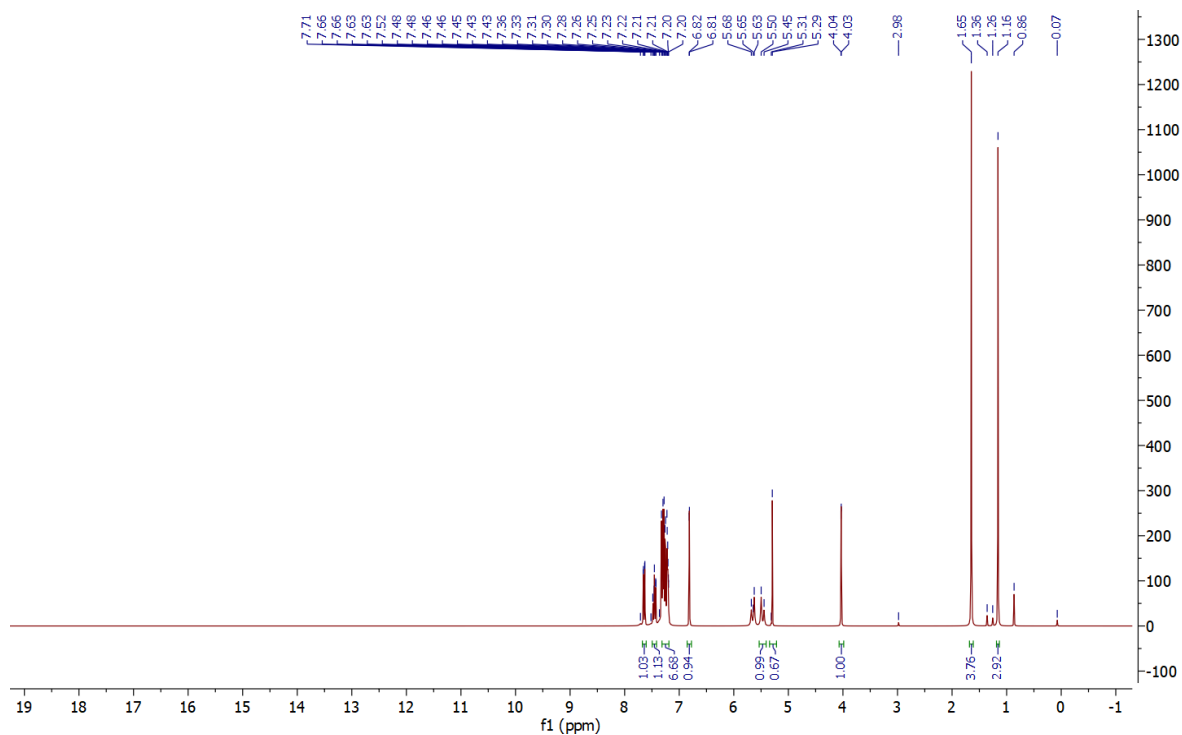


D1.5. ^1H NMR spektar spoja 9.

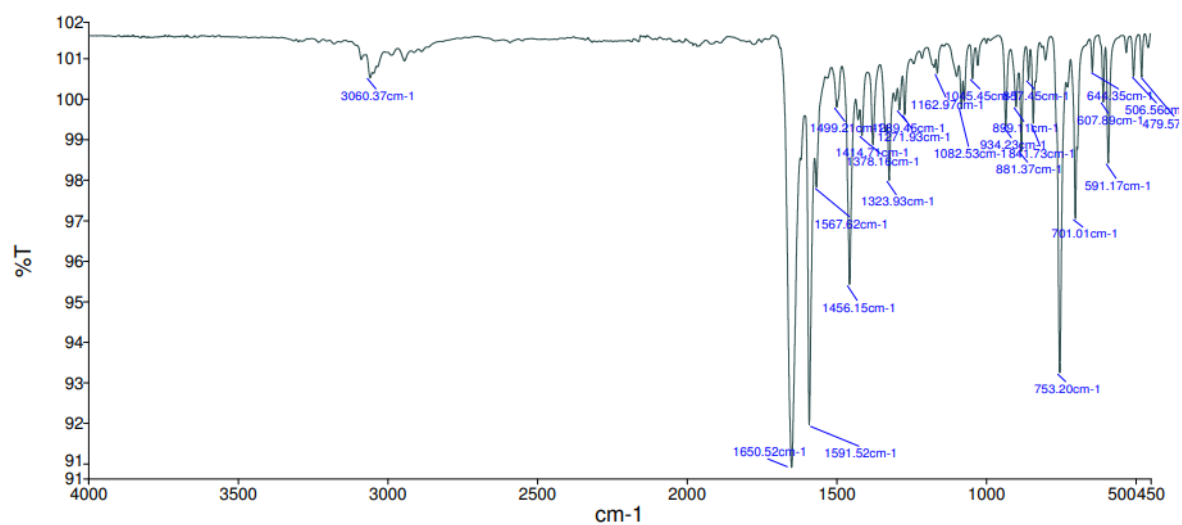
D1.6. ^{13}C NMR spektar spoja 9.D1.7. ^1H NMR spektar spoja 10.



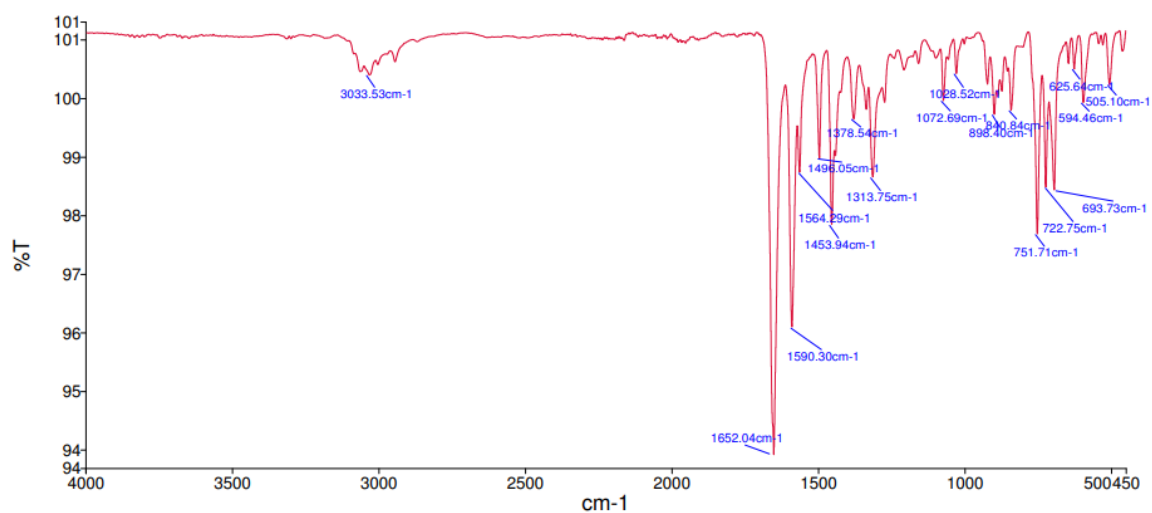
D1.8. ^{13}C NMR spektar spoja 10.



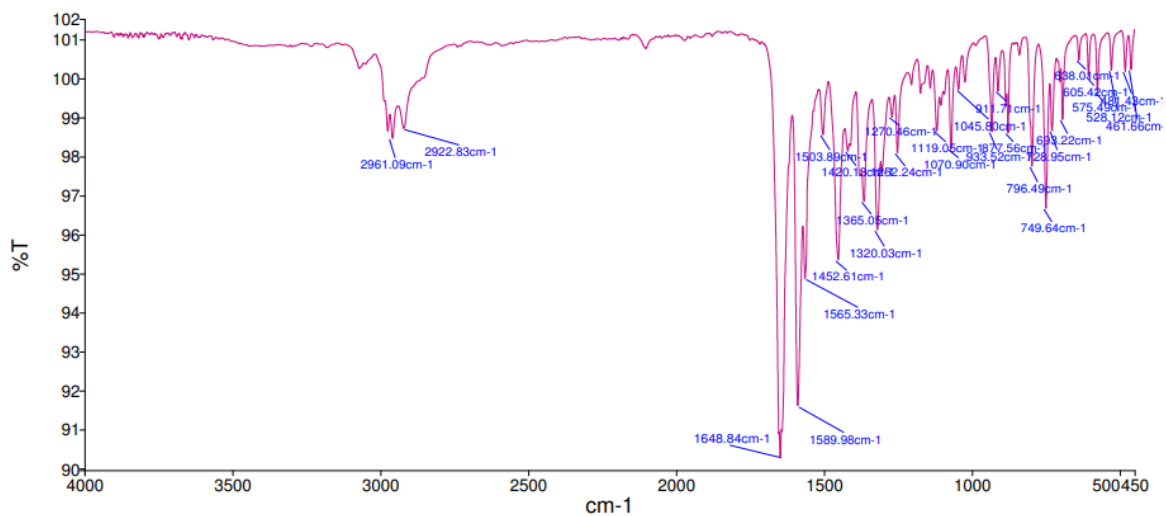
D1.9. ^1H NMR spektar spoja 11.



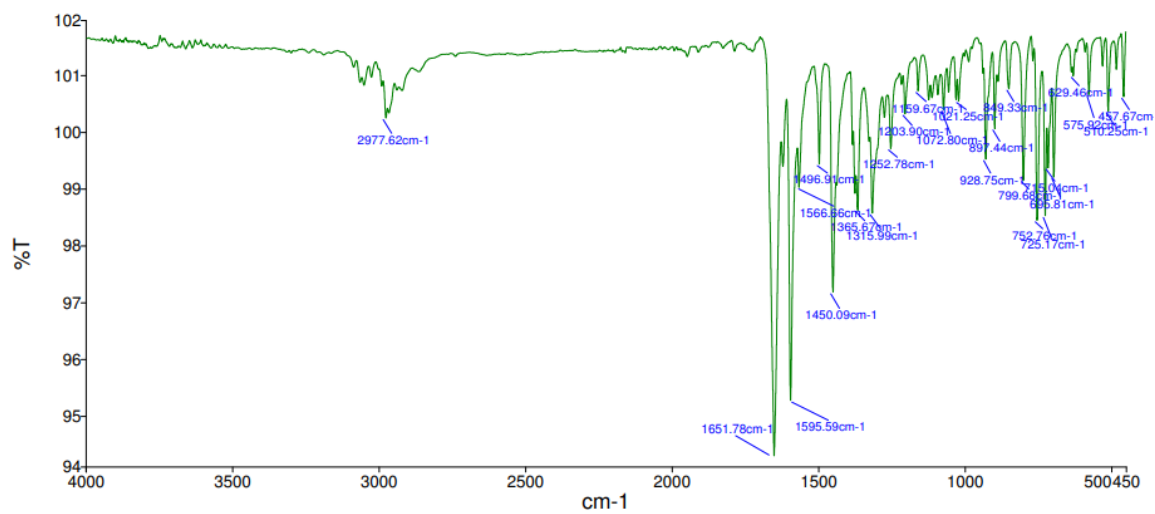
D2.2. IR spektar spoja 8.



D2.3. IR spektar spoja 9.



D2.4. IR spektar spoja 10.



D2.5. IR spektar spoja 11.

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Paola Sinković

Datum rođenja: 25. kolovoza 1994.

Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

2001–2009 Osnovna škola Dragutina Domjanića, Zagreb

2009–2013 Gimnazija Tituša Brezovačkog, Zagreb

2013–2018 Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
preddiplomski sveučilišni studij Kemije

2018–2021 Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, diplomski
sveučilišni studij Kemije, smjer: istraživački, grane: analitička i
organska kemija